

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON
BRADYKININ AUF DEN STOFFWECHSEL
DES MENSCHLICHEN UNTERARMS

JOHANN-HERMANN WAGNER

*Des
Münden
1905*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER III. MEDIZINISCHEN KLINIK DES KRANKENHAUSES SCHWABING
(CHEFARZT: PROF. DR. H. MEHNERT)
UND FORSCHERGRUPPE DIABETES (LEITER: PROF.DR. H. MEHNERT)

MÜNCHEN

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON
BRADYKININ AUF DEN STOFFWECHSEL
DES MENSCHLICHEN UNTERARMS

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
JOHANN-HERMANN WAGNER

MÜNCHEN 1985

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Referent : Prof. Dr. med. G. Dietze

Koreferent : Prof. Dr. med. H. Mehnert

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: **25.07.85**

A. ...

B. ...

1. ...

2. ...

3. ...

4. ...

5. ...

6. ...

7. ...

8. ...

9. ...

10. ...

11. ...

12. ...

13. ...

14. ...

15. ...

16. ...

17. ...

18. ...

19. ...

20. ...

21. ...

22. ...

23. ...

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	7
I. Auswahl und Aufklärung der Versuchspersonen	7
II. Voruntersuchungen	8
III. Versuchsvorbereitungen	9
IV. Versuchsablauf	9
1. Retrograde Katheterisierung einer tiefen Unterarmvene	10
2. Punktion einer peripheren Vene	11
3. Punktion der A. brachialis	11
4. Punktion der A. femoralis	12
5. Blutgewinnung	12
6. Infusionen über die A. brachialis	13
7. Messung der Unterarmdurchblutung	14
a) Venöse Okklusionsplethysmographie	14
b) Intraarterielle Injektion von $^{133}\text{Xenon}$	16
V. Analysen	18
1. Bestimmungen im Vollblut: O_2 Konzentration	18
2. Bestimmungen im Serum: Insulin	19
3. Bestimmungen im enteweißten Überstand:	20
a) Glucose	20
b) Lactat	20
VI. Mathematische und statistische Auswertung	21
1. Arteriovenöse Differenz (AVD)	22
2. Prozentuale Extraktion	22

	Seite
3. Utilisation und Produktion	22
4. Arithmetisches Mittel	23
5. Mittelwert und Standardabweichung	23
6. Signifikanzberechnung der Mittelwerte	23
 C. ERGEBNISSE	 25
 I. Versuchsgruppe: Physiologische NaCl-Lösung, Papaverin, Bradykinin, Bradykinin mit Indometacin-Vorbehandlung	 25
1. Kochsalz-Infusion	25
a) Durchblutung	25
b) Sauerstoff	25
c) Glucose	26
d) Lactat	27
2. Papaverin	28
a) Durchblutung	28
b) Sauerstoff	28
c) Glucose	29
d) Lactat	30
3. Bradykinin	30
a) Durchblutung	30
b) Sauerstoff	31
c) Glucose	32
d) Lactat	33
4. Bradykinin mit Indometacin-Vorbehandlung	33
a) Durchblutung	33
b) Sauerstoff	34
c) Glucose	34
d) Lactat	35

	Seite
II. Versuchsgruppe: Insulin, Insulin mit Indometacin-Vorbehandlung	35
1. Insulin	35
a) Durchblutung	35
b) Sauerstoff	36
c) Glucose	36
d) Insulin	37
e) Lactat	38
2. Insulin mit Indometacin-Vorbehandlung	39
a) Durchblutung	39
b) Sauerstoff	39
c) Glucose	40
d) Insulin	41
e) Lactat	42
D. DISKUSSION	43
I. Versuchsgruppe: Physiologische NaCl-Lösung, Papaverin, Bradykinin, Bradykinin mit Indometacin-Vorbehandlung	43
II. Versuchsgruppe: Insulin, Insulin mit Indometacin-Vorbehandlung	48
E. ZUSAMMENFASSUNG	53
F. LITERATURVERZEICHNIS	57
G. ANHANG: Abbildungen und Tabellen	74
LEBENSLAUF	

A. EINLEITUNG

Im Jahre 1934 wies v. Euler (27) erstmals eine Gruppe ungesättigter Fettsäuren nach, die aufgrund ihres Vorkommens im Sekret der Prostata "Prostaglandine" genannt wurden (39). Heute weiß man, daß Prostaglandine ubiquitär im menschlichen Körper gebildet werden (48). Zwar kann man sie eigentlich nicht als "Hormone" bezeichnen, weil sie nicht von einem speziellen endokrinen Organ synthetisiert werden. Da sie jedoch hormonähnliche Wirkungen besitzen, zählt man sie zur Gruppe der "Geweshormone" (96, 98), zu denen auch andere vasoaktive Substanzen wie z.B. Histamin, Serotonin und die Kinine gehören (70).

Chemisch gesehen handelt es sich bei den Prostaglandinen um Derivate langkettiger, mehrfach ungesättigter Fettsäuren (58). Man unterscheidet die Hauptgruppen A, E und F (56). Sie entstehen intrazellulär aus der essentiellen Fettsäure Arachidonsäure nach deren Freisetzung aus den Phospholipiden der Zellmembran (108). Die Prostaglandin-Synthetase, die aus einem Multienzymkomplex besteht, stellt außerdem noch Prostaglandin-Endoperoxide (ein labiles chemisches Produkt, das in einzelne Prostaglandine übergeht) sowie Thromboxane und Prostacyclin her (29, 46, 82, 86, 106).

Zwei Eigenschaften befähigen die Prostaglandine, als Mediatoren im Körper tätig zu werden: Zum einen gehören sie zu den wirksamsten bisher im menschlichen Körper gefundenen Verbindungen: Schon in Konzentrationen von 1 ng/ml führen sie zur Kontraktion der glatten Muskulatur (99). Zum anderen besitzen sie außerordentlich niedrige Halbwertszeiten (29, 95). Der Abbau der Prostaglandine erfolgt in der Lunge (76, 95).

Prostaglandine haben sehr vielfältige Wirkungen. PGA bewirkt z.B. eine Gefäßdilatation (28, 59), steigert die Natrium-Ausscheidung der Niere; PGE wirkt hemmend auf die Thrombocytenaggregation und hemmt die Lipolyse zugunsten des Glucoseabbaues. PGF fördert z.B. die Gefäßkonstriktion und Kontraktion der Bronchialmuskulatur (99). An der Thrombocytenaggregation sind auch Thromboxan und Prostacyclin als Antagonisten beteiligt: Thromboxan fördert, Prostacyclin hemmt die Aggregation. Diskutiert wird außerdem eine Funktion der Prostaglandine als Neurotransmitter (99).

Die Prostaglandine haben große Bedeutung für das akute Entzündungsgeschehen (99). Durch eine Gewebsläsion wird die Prostaglandin-Synthese gesteigert. Dabei wirken die Prostaglandine 1. sensibilisierend auf die Schmerzrezeptoren, erhöhen 2. die Kapillarpermeabilität und setzen 3. lysosomale Enzyme frei. Pharmakologisch bedeut-

sam ist, daß diese Eigenschaften durch Antiphlogistika, die die Prostaglandin-Synthetase beeinflussen, gehemmt werden (70) (z.B. durch Indometacin). Eine weitere pharmakologische Bedeutung besteht in der Gynäkologie, wo Prostaglandine zur Induktion eines Abortes durch Wehenauslösung jenseits der 12.-14. Schwangerschaftswoche eingesetzt werden (97).

Eine Reihe von Ergebnissen zeigten Anfang der 70er Jahre, daß die Prostaglandine darüber hinaus eine Bedeutung für den Glucosestoffwechsel im Sinne einer insulinverstärkenden Wirkung haben: Am Hundeherzen wurde in vivo eine Verbesserung der Insulinwirkung auf den Glucose- und Fettstoffwechsel nachgewiesen (85). Im Fettgewebe der Ratte wurde ein insulinverstärkender Effekt auf Glucosetransport und -aufnahme nachgewiesen (83, 119), ebenso eine Steigerung der Glycogen- und Fettsäuresynthese (109), der Glucoseoxidation (14, 19, 119), der Lipolyse sowie der RNA-Synthese (14, 47). Im menschlichen Fettgewebe fand man unter Prostaglandin-Einwirkung eine Verminderung der Fettsäuren- und Glycerinabgabe (10).

Eine mögliche Beteiligung der Prostaglandine am Glucosestoffwechsel nicht nur als insulinpotenzierende. (83), sondern auch an der insulinunabhängigen Regulation des Glucosestoffwechsels wurde erst erforscht, nachdem eine

Beteiligung der Kinine (Kallidin und Bradykinin) an diesen Vorgängen wahrscheinlich schien (77, 93). 1926 entdeckte Frey zunächst das Enzym Kallikrein (34), 1937 wurde das Kallidin von Werle et al. (114) entdeckt, schließlich fand Rocha e Silva (74) im Jahre 1949 das Bradykinin. Auch die Kinine besitzen wie die Prostaglandine eine sehr kurze HWZ von ca. 20 sec (100) und sind in niedrigen Dosen wirksam. Schon Frey hatte (35) im Jahre 1932 die glucosesenkende Wirkung von Kallikrein erforscht und damit erste Hinweise auf eine Beteiligung der Kinine am Kohlenhydratstoffwechsel geliefert (33).

In den 60er Jahren wurde von mehreren Gruppen beobachtet (11, 55, 62, 100), daß bei Muskelarbeit (112) und Hypoxie eine Steigerung der Glucoseaufnahme in den Muskel auftritt (79). Da diese Steigerung unabhängig vom jeweiligen Insulinspiegel nachgewiesen wurde (17, 63), postulierte Goldstein einen "muscle activity factor" (40, 50). Einen Hinweis dafür, daß die Kinine mit diesem "muscle activity factor" identisch sein könnten, lieferte Goldstein mit seiner Angabe, daß der unbekannte Faktor ein Molekulargewicht von 1000 - 2000 haben müßte, was praktisch dem der Kinine entspricht (41).

Neuere Untersuchungen am menschlichen Unterarm zeigten, daß sich die Steigerung der Glucoseaufnahme während Ar-

beit (20, 23, 67) und nach Hypoxie (21) durch Aprotinin, einen Hemmstoff der Kinin-Biosynthese, vermindern läßt (15, 24, 25, 65, 84). Damit scheinen die Kinine mit dem "muscle activity factor" identisch zu sein.

Es gibt Hinweise dafür, daß das Kallikrein-Kinin-System und das Prostaglandin-System im Körper ineinandergreifen (36) und die Kinine ihre Wirkung über die Prostaglandin-Biosynthese hervorbringen (26, 62). Z.B. ist bekannt, daß Kinine die membranständige Phospholipase aktivieren und so Arachidonsäure, das Substrat der Prostaglandin-Biosynthese, freisetzen (69, 108). Es wurde auch nachgewiesen, daß Bradykinin die Sekretion von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ in das venöse Gefäßbett steigert (104).

Die oben erwähnten zahlreichen Hinweise darauf, daß Kinine und Prostaglandine auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel einen Einfluß haben, führten dazu, die Einwirkung auf den Skelettmuskel definiert zu untersuchen. Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, darzustellen, inwieweit eine Steigerung der Glucoseaufnahme in den Muskel von der Funktion der Kinine und Prostaglandine abhängig ist. Zu diesem Zweck wurden Untersuchungen am menschlichen Unterarm, der als Modell zur Erforschung definierter Stoffwechselvorgänge des Skelettmuskels in der Literatur anerkannt ist, durchge-

führt. Dabei sollten zwei Fragen beantwortet werden:

1. Gibt es eine Stoffwechselwirkung der Kinine auf die Skelettmuskelzelle und wirkt ein solcher Effekt über die Freisetzung von Prostaglandinen?
2. Spielt die Freisetzung von Prostaglandinen bei der Insulinwirkung eine Rolle?

Weiter sollen mögliche Anwendungen dieser Erkenntnisse diskutiert werden.

B. METHODIK

I. AUSWAHL UND AUFKLÄRUNG DER VERSUCHSPERSONEN

Alle 54 ausschließlich männlichen Probanden, die an dieser Untersuchung teilnahmen, waren Medizinstudenten der Universität München. Jeder Teilnehmer wurde zunächst einige Tage bis Wochen vor dem Versuch in einem persönlichen Gespräch über den Zweck der Untersuchung und über die rein wissenschaftliche Zielsetzung der Experimente informiert. Sodann wurden der Versuchsablauf und die Wirkungen und Nebenwirkungen verwendeter Pharmaka besprochen. Anschließend wurde das Vorgehen bei der Punktion und Katheterisierung der Gefäße genau erläutert; dabei wurde besonders auf mögliche Komplikationen hingewiesen, wobei die Möglichkeit des Auftretens einer lokalen Infektion, einer Nachblutung sowie einer allergischen lokalen oder systemischen Reaktion auf das Lokalanästhetikum besonders hervorgehoben wurde. Alle Fragen wurden eingehend beantwortet. Wenn der Eindruck entstand, daß der Proband nicht in der Lage war, die Tragweite des Versuches zu erfassen, wurde er von der Untersuchung ausgeschlossen. Jedem Teilnehmer wurde prinzipiell eine Bedenkzeit auferlegt, nach deren Ablauf er erst seine Einwilligung zum Versuch erklären konnte.

Am Tage des Versuchs wurde jedem Probanden noch einmal verdeutlicht, daß er die Untersuchung sofort und in jeder Phase abbrechen könne. Alle Unterlagen und Protokolle wurden der Forschungs- und Ethik-Kommission des Sonderforschungsbereichs 51 der Deutschen Forschungsgemeinschaft vorgelegt und von ihr ohne Beanstandung auf ihren Einklang mit den ethisch-humanitären Richtlinien der Deklaration von Helsinki der World Medical Association überprüft (121).

II. VORUNTERSUCHUNGEN

Im Anschluß an das Gespräch wurde jeder Proband zunächst eingehend internistisch voruntersucht. Dabei wurde gezielt nach dem Vorliegen von Gerinnungsstörungen und allergischen Reaktionen, besonders auf Lokalanästhetika, gefragt. Folgende laborchemische Untersuchungen wurden routinemäßig bei jedem Probanden durchgeführt: kleines Blutbild, Thrombocyten, SGOT, Cholinesterase, γ GT, Kreatinin, Triglyceride, Cholesterin, Blutzucker, Prothrombinzeit, PTT, Elektrophorese. Diese Werte lagen bei allen Probanden im Normbereich (s. Tabelle Nr. 1). Weiter wurden von jedem Probanden sein Alter, Körpergröße und Gewicht ermittelt. Dabei traten keine größeren Abweichungen zwischen den einzelnen Teilnehmern der verschiedenen Versuchsgruppen auf (s. Tabelle Nr. 2).

III. VERSUCHSVORBEREITUNGEN

Alle Probanden verpflichteten sich, ab 22.00 Uhr des Vortages nichts mehr zu essen und nicht mehr zu rauchen; als Getränk war nur Mineralwasser erlaubt. Es wurde keine spezielle Prämedikation gegeben; lediglich die Probanden, bei denen der Einfluß des Prostaglandinhemmers Indometacin untersucht werden sollte, erhielten als Vorbehandlung zwei Tage vor Versuch 3mal täglich 100 mg Amuno^R (in Kapseln von je 50 mg Indometacin der Firma Sharp & Dohme, München) und eine Stunde vor dem Versuch noch einmal 100 mg.

IV. VERSUCHSABLAUF

Die Untersuchungen wurden unter Einhaltung steriler Bedingungen in der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing durchgeführt. Sie fanden ausnahmslos in der Zeit zwischen 8.30 und 11.30 Uhr statt. Die Probanden wurden auf einer bequemen Liege gelagert. Die Arme konnten auf gepolsterten Halterungen abgestützt werden, so daß eine entspannte Lage ohne Überstreckung des Ellenbogengelenks während des gesamten Versuchs gewährleistet war. Auf eine konstante Raumtemperatur sowie größtmögliche Ruhe wurde ebenfalls geachtet.

1. Retrograde Katheterisierung einer tiefen Unterarm- vene

Nach Anlegen einer Staubinde wurde in der Ellenbeuge eine Vene aufgesucht, die möglicherweise tiefes Gewebe drainierte. Nach Desinfektion der Ellenbeuge mit Merfen^R und Abdeckung mit sterilen Tüchern wurde eine Lokalanästhesie mit 1 % Novocain^R durchgeführt. Sodann wurde die Vene punktiert und über einen Stahlmandrin ein Teflonkatheter (Code 115.12 Vigon, Frankreich) retrograd so tief eingeführt, bis die Spitze des Katheters nicht mehr zu tasten war. Eine korrekte Position des Katheters wurde dann angenommen, wenn in einer sofort abgenommenen Blutprobe die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz über 6 % lag (88). Im Zweifelsfall wurde zusätzlich die korrekte Lage durch Röntgenkontrolle ermittelt. Zur Erleichterung der Blutabnahme wurde ein Dreiwegehahn befestigt. Um eine Thrombosierung des Katheters zu vermeiden, wurde das System kontinuierlich mit heparinisierter Kochsalzlösung durchspült (0,1 E Heparin $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Zur Herstellung dieser Lösung wurde Natriumheparinat der Firma Hofmann La Roche, Grenzach, verwendet (250 E Heparin auf 500 ml 0,9 % Kochsalzlösung).

2. Punktion einer peripheren Vene

Bei den Probanden der Versuchsgruppe Insulin wurde zur Infusion einer Glucoselösung ein zusätzlicher venöser Zugang benötigt. Hierzu wurde nach Desinfektion und oberflächlicher Anästhesie eine Vene der kollateralen Ellenbeuge punktiert. Hierzu wurde eine Abbocath-Kanüle (No. 4535-16, 0,11 cm, Abbott Laboratories, North Chicago, Ill., USA) verwendet.

3. Punktion der A. brachialis

Zur Erzeugung hoher Konzentrationen von Hormonen unter Vermeidung systemischer Effekte war ein arterieller Zugang nötig. Dazu wurde die A. brachialis in der gleichen Ellenbeuge (siehe 2.) medial der Bizepssehne palpatorisch aufgesucht. Unter Lokalanästhesie mit Novocain^R 1 % wurde das Gefäß mit einer dünnlumigen Luer Lok Nadel punktiert (A 150 Henke-Sass Wolf, Tübingen). Die Nadel wurde mit Hilfe einer Braun-Melsungen-Infusionspumpe mit 0,9 % Kochsalzlösung ohne Heparinzusatz kontinuierlich gespült.

4. Punktion der A. femoralis

Aus diesem Gefäß wurden die Proben zur Bestimmung arterieller Konzentrationen entnommen. Nach Desinfektion und unter Lokalanästhesie wurde die Arterie zwei bis drei Querfinger distal des Leistenbandes mit einer Courmand-Nadel (Größe PE 160, KIFA, Schweden) punktiert. Diese wurde kontinuierlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült (1 ml/min).

Bei allen Gefäßpunktionen und Katheterisationen wurden - abgesehen von vereinzelt Hämatomen, die immer reizlos abklangen und die Versuchspersonen nie ernsthaft behinderten - keine Komplikationen beobachtet.

5. Blutgewinnung

Nach der Punktion aller Gefäße wurde gewartet, bevor im Abstand von je fünf Minuten die vier Basiswerte entnommen wurden. Im Anschluß begann der Versuch, wobei alle fünf Minuten Blut abgenommen wurde. Nur beim Versuch mit Kochsalzlösung wurde nur alle 10 Minuten Blut entnommen. Der Versuch dauerte normalerweise 25-30 Minuten. Bei der Gewinnung der Blutproben wurde darauf geachtet, daß sie nicht mit der zur Spülung verwendeten

Kochsalzlösung verdünnt wurden. Um systemische kreislaufbedingte Reaktionen zu vermeiden, wurde die maximal abgenommene Blutmenge auf 200 ml begrenzt.

6. Infusionen über die A. brachialis

Die Probanden wurden rein zufällig den verschiedenen Versuchsgruppen zugeteilt. Gruppe 1 ($n = 4$) erhielt ausschließlich eine Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (0,2 ml/Minute). Gruppe 2 ($n = 11$) erhielt eine Infusion von Papaverin in einer Dosis von $2 \mu\text{g}/(\text{kg} \times \text{min})$ während der ersten 10 Minuten des Versuches und dann $3 \mu\text{g}/(\text{kg} \times \text{min})$, wobei wir eine Papaverin-Hydrochlorid-Lösung der Apotheke des Krankenhauses München-Schwabing verwendeten und sie mit physiologischer Kochsalzlösung zu einer Konzentration von 5 mmol/l Papaverin verdünnten.

Die Probanden der Gruppe 3 ($n = 9$) sowie die der Gruppe 4 ($n = 10$) erhielten eine Bradykinin-Lösung (Fa. Sandoz, Nürnberg) in einer Dosis von $0,2 \text{ ng}/(\text{kg} \times \text{min})$ (54). Die Probanden der Gruppe 4 waren mit Indometacin vorbehandelt. Die Probanden der Gruppe 5 ($n = 12$) sowie die der Gruppe 6 ($n = 8$) erhielten in der Kochsalz-Infusion hochgereinigtes Rinderinsulin (Hoechst Alt, Frankfurt) in einer Konzentration von $250 \mu\text{E}/(\text{kg} \times \text{min})$ bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,2 ml/min. Die Probanden

der Gruppe 6 waren mit Indometacin vorbehandelt. Drei Minuten nach Start der Insulin-Infusion wurde mit der Infusion von Glucose ($1 \text{ mg}/(\text{kg} \times \text{min})$) (Apotheke des Krankenhauses München-Schwabing) begonnen.

7. Messung der Unterarmdurchblutung

a) Venöse Okklusionsplethysmographie

Zur Errechnung der Utilisations- und Produktionsraten der Substrate muß neben der Erfassung der arteriovenösen Substratdifferenzen auch die Durchblutung der Muskulatur gemessen werden. Hierzu wurde die Methode der Venenverschlußplethysmographie gewählt (30, 116). Das Prinzip besteht darin, den venösen Abfluß des Blutes aus einer Extremität durch eine auf subdiastolischen Druck aufgeblasene Staumanschette zu blockieren, während der arterielle Bluteinstrom praktisch nicht beeinflusst wird (16). Die Volumenzunahme der Extremität distal der Staumanschette entspricht dabei dem einströmenden arteriellen Blutvolumen und wird über die elektrische Widerstandsänderung eines Quecksilberfadens gemessen. Für unsere Untersuchungen wurde ein Venenverschlußplethysmograph in einer Modifikation von Gutmann (43) verwendet (Typ Periquant II, Eurasburg, BRD). Die-

ses Gerät verfügt über eine Pneumatikeinheit, welche in einer Sekunde einen Staumanschettendruck von 60 mm Hg am Oberarm erzeugen kann. Der Widerstandsmeßfühler besteht aus einem sehr leichten Kunststoffgliederarmband, durch das zwei mit Quecksilber gefüllte Silikonschläuche gezogen sind. Der Verschluß des Armbandes erfolgt durch eine leiterförmige Kette, die in einem Haken eingehängt wird. Da die Länge der Verschlußkette zunächst nicht zur aktiven Länge des Meßfühlers gehört, wird die Zahl der geschlossenen Kettenglieder an einem Korrekturknopf eingestellt und somit dieser Fehler eliminiert. Die Messung des Meßfühlerwiderstandes bzw. der durch Volumenzunahme bedingten Widerstandsänderung erfolgt mittels einer modifizierten Wheatstoneschen Brückenschaltung. Die Aufzeichnung der Meßkurve erfolgt über einen linearen Schreiber. Die Durchführung wird mit Hilfe einer Schablone ermittelt, auf der die Anfangsteilheit des linearen Anfangsteiles der Meßkurve bereits in ml Blutfluß pro 100 g Gewebe und pro Minute umgerechnet ist.

Die Präzision der Messung wurde in Doppelmessungen der Ruhedurchblutung des Vorderarmes bei 10 Probanden in 15minütigem Zeitabstand geprüft. Dabei fand sich ein Quotient der ersten zur zweiten Messung von $0,952 \pm 0,04$ (22).

b) Intraarterielle Injektion von $^{133}\text{Xenon}$

Diese Methode wurde von Tønnesen und Sejrsen (105) am isolierten Musculus gastrocnemius der Katze entwickelt und zeigt eine optimale Korrelation zur direkt gemessenen Durchblutung (105). Für unsere Versuche verwendeten wir eine leicht modifizierte Technik insofern, als wir den Auswaschvorgang des $^{133}\text{Xenons}$ nach intraarterieller Injektion nicht extern, sondern im rückfließenden tiefvenösen Blut verfolgt haben, um mit größerer Sicherheit die $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance des Muskelgewebes zu erfassen (57).

Es wurden zwei Durchblutungsmessungen durchgeführt: eine zwischen 5 und 10 Minuten der Basalperiode und eine zwischen 10 und 20 Minuten der Infusionsperiode. Dazu wurden 0,3 mCi $^{133}\text{Xenon}$, gelöst in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung (Radiochemical Center, Amersham/England) in schneller Injektion in die A. brachialis gegeben. Sodann wurden über 5 Minuten alle 30 Sekunden und danach weitere 5 Minuten in 1-Minuten-Abständen Proben aus dem tiefvenösen Blut entnommen und sofort in luftdichte Röhrchen eingegeben.

Die Aktivität der Proben wurde nach Beendigung des Versuchs in einem Szintillationsspektrometer (Modell 303, Packard, Chicago, USA) gemessen. Durch Wiegen der Röhr-

chen vor und nach Zugabe der Blutprobe konnte die Aktivität auf 1 g Blut bezogen werden. Beim Auftragen der Meßdaten in semilogarithmischem Maßstab ergibt sich eine biexponentielle Auswaschkurve, entsprechend den Befunden von Renkin, Barlow u.a. (92), die für den Skelettmuskel zwei homogene, parallel geschaltete Kompartimente postulierten. Aus der biexponentiellen Auswaschkurve ergeben sich zwei Halbwertszeiten, aus denen sich die Durchblutung errechnen läßt (57). In Doppelbestimmungen der Durchblutung bei 7 Probanden fand sich eine optimale Reproduzierbarkeit mit einem Quotienten von $1,032 \pm 0,032$ der ersten zur zweiten Messung.

Die Tatsache, daß sich mit dieser Methode wesentlich höhere Flußraten als mit Hilfe anderer Meßtechniken ergaben (s. Tab. Nr. 28), ist schwierig zu interpretieren (72). Im Rahmen unserer Untersuchungen haben wir uns mit dieser Problematik nicht weiter befaßt, da wir diese Methodik nur verwendet haben, um abzusichern, daß mit Hilfe der venösen Okklusionsplethysmographie gemessene Veränderungen der Ruhedurchblutung des Unterarmgewebes nicht nur im Haut- und Fettgewebe, sondern auch in der Muskulatur abgelaufen sind. Für die quantitative Kalkulation der Produktions- und Utilisationsraten der Substrate durch die Muskulatur wurden wegen der bestehenden Problematik ausschließlich die plethysmographisch ermittelten Durchblutungsgrößen verwendet.

V. ANALYSEN

Alle Analysen der Blutparameter wurden doppelt bestimmt; alle in den Einzelergebnistabellen verwendeten Zahlen sind als Mittelwert dieser Doppelbestimmung zu verstehen.

Alle Blutproben standen bis zum Versuchsende in Eiswasser. Sofort nach der Entnahme wurden 2 ml Blut mit 6 ml kalter 0,6 M Perchlorsäure zur Enteiweißung gemischt und 3 ml zur hämolysefreien Serumgewinnung bei + 4 °C zentrifugiert. Beide Proben wurden dann bis zum Ende des Versuches wieder in Eiswasser gestellt.

1. Bestimmung im Vollblut: O₂ -Konzentration

Die Sauerstoff-Konzentration wurde mit einem Hämoreflektor (Typ Brinkmann, Hämoreflektor Mo 1 - D 596, Kipp & Zonen, Delft/Niederlande) photometrisch bestimmt. Der Hämoreflektor besteht aus einem Photometer, der mit einem Galvanometer verbunden ist. Eine Neonlampe mit einem Rotlichtfilter (Ilford 281) sowie einem Interferenzfilter, das infrarote Strahlung absorbieren soll, dient als Lichtquelle. Sie erzeugt ein Absorptionsspektrum von 600 - 680 nm, in welchem Bereich oxigeniertes Hämoglobin sein Absorptionsmaximum hat. Zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes einer Probe wird 0,5 ml heparinisiert-

tes Vollblut mit der gleichen Menge einer Dilutionslösung (2 % NaCl, 0,3 % Na-Salicylat, 0,05 % Na-Cyanid zur Verbesserung der Reflexionseigenschaften der Probe) gemischt und dann in eine Küvette gegeben. Das Photometer und das Galvanometer müssen mit verschiedenen Lösungen bekannter Konzentration geeicht werden, bevor die Absorptionswerte abgelesen werden können. Aus dem abgelesenen Wert läßt sich mit Hilfe einer Eichkurve die Angabe in Sättigungsprozent errechnen. Die Sauerstoffkonzentration in Vol. % erhält man, wenn man den Sättigungswert mit der Hämoglobinkonzentration und der Sauerstoffbindekapazität von 1 g Hämoglobin multipliziert (1,34 (124)).

$$\text{Vol \%} = \frac{\text{S \%} \times \text{Hb} \times 1,34}{100}$$

2. Bestimmungen im Serum: Insulin

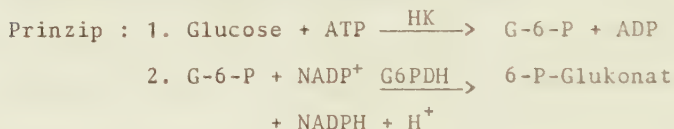
Es handelt sich hierbei um eine modifizierte Methode des Yalow-Berson Immunoassay (53, 122). Die in der Probe enthaltene Menge Insulin konkurriert mit einer konstanten Menge radioaktiv markierten Insulins um die Bindungsstellen einer limitierten Antikörpermenge. Nach Abtrennung des freien Insulins durch Adsorption an Dextran-beschichteter Aktivkohle bestimmt man das anti-

körpergebundene markierte Hormon. Anhand einer Eichkurve, die mit unmarkiertem Standardinsulin erstellt wurde, läßt sich die unbekannte Insulinkonzentration errechnen.

3. Bestimmungen im enteweißten Überstand

a) Glucose

Methode : enzymatisch-photometrisch (9)



Dabei bedeutet : HK Hexokinase.

G-6-P(DH)Glucose-6-Phosphat(dehydro-
-genase)

Das Gleichgewicht dieser gekoppelten Reaktion liegt auf der Seite des 6-Phospho-Glukonats. Da unter den angegebenen Bedingungen die Reaktionen stöchiometrisch ablaufen, ist die Glucosekonzentration in der Probe der NADPH-Zunahme proportional. Die Extinktionsänderung wird bei 334 nm gemessen.

b) Lactat

Methode : enzymatisch-photometrisch (9)

Prinzip : $\text{Lactat} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} \xrightarrow[\text{pH } 9,5]{\text{LDH}}$

$\text{Pyruvathydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+$

Es bedeutet : LDH Lactatdehydrogenase

Durch Abfangen des mit obiger Reaktion entstehenden Pyruvats mit Hydrazin und der Protonen durch das alkalische Milieu wird das Gleichgewicht auf die Seite von Pyruvat(hydrazon) verschoben. Zusätzlich wird NAD^+ im Überschuß beigelegt. Die Zunahme der Extinktion des entstehenden NADH, gemessen bei 334 nm, ist somit ein direktes Maß für das in der Probe enthaltene Lactat, da NADH stöchiometrisch gebildet wird.

VI. MATHEMATISCHE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Es wurden bei allen Substrat- und Blutanalysen prinzipiell Doppelbestimmungen durchgeführt. Die während der Basalperioden abgenommenen vier Proben wurden zunächst für jeden einzelnen Probanden gemittelt. Diese Werte wurden zur Berechnung der Mittelwerte für das jeweilige Kollektiv verwendet. Während des Versuchs dagegen wurden die Daten der sich zeitlich entsprechenden Einzelabnahmen der Probanden direkt zur Berechnung der jeweiligen Mittelwerte verwendet.

1. Arteriovenöse Differenz (AVD)

Arterielle Konzentration (A) - tiefvenöse Konzentration (V)

$$AVD = A - V$$

Dimension : $\mu\text{mol}/100 \text{ ml Vollblut}$,

+ wenn A größer V; - wenn V größer A

2. Prozentuale Extraktion (% E)

Dieser Parameter gibt an, wieviel Prozent des arteriellen Substrat- und Gasangebotes durch das Organ extrahiert werden. Die Berechnung geschieht nach folgender Formel:

$$\% E = \frac{AVD \times 100}{A} \quad (\%)$$

3. Utilisation und Produktion

Die Utilisation bzw. Produktion gibt die absolute Menge Substrat an, die von 100 g Gewebe in einer Minute verbraucht bzw. abgegeben werden. Da das Substratangebot linear abhängig ist von der Durchblutungsgröße, errechnet sich die Utilisation bzw. Produktion aus dem Produkt von arteriovenöser Differenz und der Muskeldurchblutung.

$$Ut / Pr = \frac{AVD \times DB}{100} \quad \text{Dimension: } \mu\text{mol}/(100 \text{ g} \times \text{min})$$

+ bei Utilisation ($A > V$), - bei Produktion ($V > A$)

4. Arithmetisches Mittel: $\bar{x}$

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \quad n = \text{Anzahl der Werte}$$

5. Standardabweichung vom Mittelwert: SEM

Die Standardabweichung ist das Maß für die Schwankung der Einzelwerte vom Mittelwert.

$$SEM = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n - 1)}$$

6. Signifikanzberechnung der Mittelwerte

Die Unterschiede zwischen zwei Vergleichskollektiven kann durch eine Signifikanzberechnung der Mittelwerte mit dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben gesichert werden (101). Für intrapersonelle Vergleichsstudien diene uns der Student-t-Test für verbundene Stichproben. Das Prüfmaß t für den Fall der unverbundenen Stichproben berechnet sich nach

$$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{SAQ_1 + SAQ_2}} \sqrt{\frac{n_1 \cdot x \cdot n_2}{n_1 + n_2} \cdot (n_1 \cdot x \cdot n_2 - 2)}$$

Dabei ist: $n_1 + n_2 - 2$ = Zahl der Freiheitsgrade

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate
vom jeweiligen Mittelwert

n = Zahl der Werte

Für die verbundenen Stichproben ergab sich das Prüfmaß
t aus:

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$$

Freiheitsgrade = $n - 1$

Ab einem $p < 0,05$ wurden statistisch gesicherte Differenzen angenommen.

C. ERGEBNISSE

I. VERSUCHSGRUPPE: PHYSIOLOGISCHE KOCHSALZLÖSUNG, PAPAVERIN, BRADYKININ, BRADYKININ MIT INDOMETACIN- VORBEHANDLUNG

1. Kochsalz

a) Durchblutung

Die Durchblutung blieb während der Infusion konstant bei $3,0 \pm 0,1$ ml/ (100 g x min), was dem basalen Ausgangswert entsprach (s. Tabelle Nr. 3).

b) Sauerstoff

Die arteriellen Sauerstoffkonzentrationen aller vier Kollektive änderten sich während des Versuches nicht wesentlich (vgl. Tab. Nr. 9-12). Die gemessenen Konzentrationen entsprachen den in der Literatur veröffentlichten Werten (60). In der Gruppe der Kochsalz-Infusion blieb auch die venöse Konzentration konstant bei $12,6 \pm 0,5$ ml/ (100 g x min), woraus eine konstante arteriovenöse Sauerstoff-Differenz von $6,9 \pm 0,5$ ml/ (100 g x min) resultierte.

c) Glucose

Die arteriellen Glucosespiegel lagen basal bei $470 \pm 9,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und blieben während des Versuches weitgehend konstant. Da sich auch die venöse Konzentration nicht änderte, war die arteriovenöse Glucose-Differenz konstant.

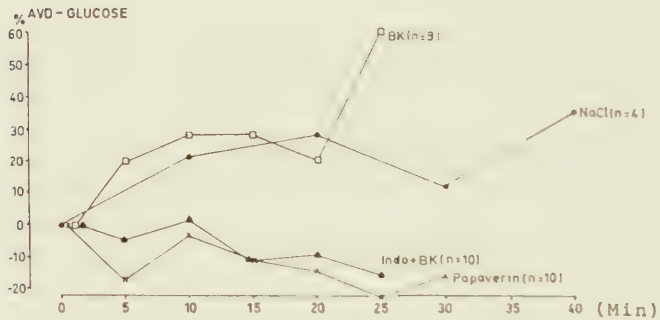


Abb. 1: Arteriovenöse Differenzen von Glucose unter Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, Papaverin, Bradykinin und Bradykinin nach Vorbehandlung mit Indometacin in prozentualer Abweichung vom Basalwert.

Abkürzungen: NaCl = Physiologische Kochsalzlösung, BK = Bradykinin, Indo = Indometacin

Abb. Nr. 1 zeigt die AVD Glucose aller vier Gruppen.

Die Darstellung erfolgte in prozentualer Abweichung vom

Basalwert, um Veränderungen während des Versuches richtungsmäßig deutlich zu machen und Streuungen zu eliminieren.

d) Lactat

Die arteriellen Lactatwerte blieben weitgehend konstant. Die venöse Konzentration an Lactat stieg ab der Mitte des Versuches deutlich an; daraus resultierte eine Zunahme der arteriovenösen Differenz (s. Tab. Nr. 21 und Abb. Nr. 2).

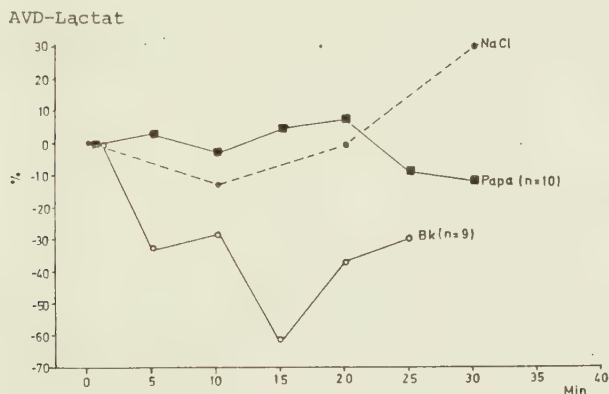


Abb. 2: Arteriovenöse Differenzen von Lactat unter Infusion von Kochsalzlösung, Papaverin, Bradykinin und Bradykinin nach Vorbehandlung mit Indometacin in prozentualer Abweichung vom Basalwert.

Abkürzung: Papa = Papaverin

2. Papaverin

a) Durchblutung

Die basale Durchblutung war bei allen Kollektiven nahezu identisch mit der der Kochsalz-Infusion und lag im Bereich von $2,9 \pm 0,1$ bis $3,0 \pm 0,1$ ml (100 g x min) (siehe Tab. Nr. 4). Unter dem Einfluß der Infusion von Papaverin kam es schon nach fünf Minuten zu einem Anstieg der Durchblutung, so daß nach 25 Minuten der höchste Wert mit $4,7 \pm 0,6$ ml/100 ml um 60 % höher lag als der Basalwert von $2,9 \pm 0,1$ ml/(100 g x min). Der Anstieg war stetig und in allen Meßpunkten signifikant sowohl gegenüber dem Basalwert als auch gegenüber den Werten der Kochsalz-Infusion (s. Tabelle Nr. 3, 29).

b) Sauerstoff

Die arterielle Sauerstoffkonzentration von Papaverin blieb weitgehend konstant, so wie es bei den anderen Kollektiven ebenfalls war (s. Tab. Nr. 9-12). Im venösen Blut entsprach der Wert von Papaverin noch dem Basalwert bei Kochsalz-Infusion. Die arteriovenösen Differenzen blieben unter der Kochsalz-Infusion, wie zu erwarten war, relativ konstant. Unter dem Einfluß der Papaverininfusion kam es im Vergleich dazu zu einem Abfall

der arteriovenösen Differenz von basal $8,8 \pm 0,6$ ml/100 ml auf $6,6 \pm 0,9$ ml/100 ml. Dieser Abfall resultiert gänzlich aus der Zunahme der venösen O_2 -Konzentration und ist mit der gleichzeitigen Zunahme der Durchblutung zu erklären.

Dieser arteriovenöse Konzentrationsabfall war bereits 5 Minuten nach Infusionsbeginn signifikant gegenüber dem Basalwert. Auch alle weiteren Messungen ergaben Signifikanz (s. Tab. Nr. 10).

c) Glucose

Die arterielle Glucosekonzentration blieb während des Versuches unverändert und entsprach in etwa den bei der Kochsalz-Infusion gemessenen Werten. Die venöse Glucosekonzentration zeigt nach Beginn der Infusion einen Anstieg, der in einem signifikanten Abfall der arteriovenösen Differenz resultiert ($- 22\%$, bezogen auf den Basalwert). Dieser Effekt dürfte ebenfalls auf den signifikanten Anstieg der Durchblutung zurückzuführen sein. Die Konzentrationsabnahme ist zu Beginn der Infusion am größten und nimmt danach nur noch wenig zu (s. Tab. Nr. 16).

c) Lactat

Die arteriellen Werte der Versuchsgruppen waren sowohl im Basalwert wie auch im Versuch konstant und entsprachen weitgehend denen des Nullversuches mit Kochsalz-Infusion. Die venöse Lactatkonzentration stieg bei der Kochsalz-Gruppe zur Mitte des Versuches deutlich an; unter der Papaverin-Infusion kam es gegenläufig ab der Mitte des Versuches zu einer Abnahme der Konzentration. Daraus resultierte eine Abnahme der arteriovenösen Differenz (s. Tab. Nr. 22).

3. Bradykinin

a) Durchblutung

Die Durchblutung des Bradykinin-Kollektivs lag basal mit $3,0 \pm 0,1$ ml/(100 g x min) ganz im Bereich der anderen Basalwerte. Nach Beginn der Infusion von Bradykinin kam es sofort zu einem starken Anstieg, der nach 20 Minuten mit $5,9 \pm 0,2$ ml/(100 g x min) zu einer Verdoppelung des Basalwertes führte (vgl. Tab. Nr. 5). Dieser Anstieg war in allen Messungen signifikant im Bereich zum Basalwert und auch zur Infusion mit Kochsalz (s. Abb. Nr. 3).

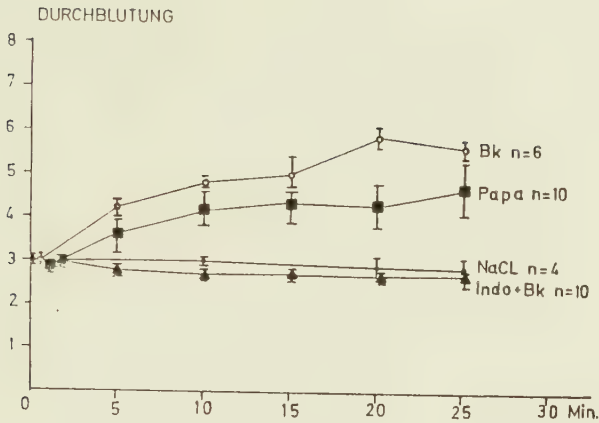


Abb. 3: Unterarm-Durchblutung unter Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, Papaverin, Bradykinin und Bradykinin nach Vorbehandlung mit Indometacin.

b) Sauerstoff

Die arterielle Konzentration blieb während des Versuches nahezu gleich. Als Folge der gesteigerten Durchblutung nahm jedoch die venöse Konzentration zu, was zu einer signifikanten Abnahme der arteriovenösen Differenz gegenüber dem Basalwert führte (von $8,8 \pm 0,2$ ml/100 ml bis $5,1 \pm 0,2$ ml/100 ml, was einer Abnahme um 42 % entspricht) (vgl. Tab. Nr. 11 und Abb. Nr. 4).

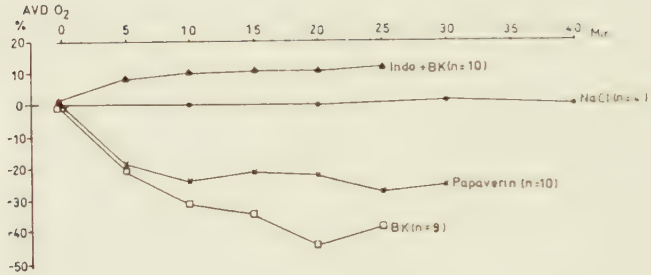


Abb. 4: Arteriovenöse Differenzen von Sauerstoff unter Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, Bradykinin und Bradykinin nach Vorbehandlung mit Indometacin in prozentualer Abweichung vom Basalwert.

c) Glucose

Die arterielle Glucosekonzentration blieb im Basalwert und während des Versuches nahezu konstant, wie es auch bei bei den anderen Kollektiven der Fall war (s. Tab. Nr. 30). Ausgehend von einem Basalwert, der noch im Rahmen der anderen Gruppen lag, zeigte sich im venösen Blut eine Verminderung der venösen Konzentration, was in der arteriovenösen Differenz einen Anstieg bedingt: Basalwert $25,0 \pm 5,1 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ bis $40,1 \pm 11,1 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$,

was einer Zunahme um 60 % des Basalwertes entspricht (s. Tab. Nr. 17). Während die Papaverinininfusion also eine Erniedrigung der AVD bewirkt, kommt es bei Bradykinin zu einem Anstieg der AVD. Dieser Effekt bei Bradykinin war in allen Punkten signifikant gegen den Basalwert.

d) Lactat

Der arterielle Gehalt an Lactat blieb auch unter der Bradykinininfusion konstant. Die venöse Konzentration nahm konstant ab, was zu einer Verminderung der arterio-venösen Differenz um 33 % führte (s. Tab. Nr. 23).

4. Bradykinin mit Indometacin-Vorbehandlung

a) Durchblutung

Ausgehend von einem Basalwert, der wie bei allen anderen Gruppen bei $3,0 \pm 0,1$ ml/(100 g x min) lag, kam es zu einer signifikanten Verminderung der Durchblutung, und zwar sowohl im Vergleich zum Basalwert als auch besonders zu den Bradykinin-Werten. Hier ergab sich in allen Messungen eine hohe Signifikanz (s. Abb. Nr. 3).

b) Sauerstoff

Der arterielle O_2 -Spiegel blieb im Bereich der Konzentrationen, die auch für die anderen Gruppen ermittelt wurden. Die venöse Konzentration war aber schon basal signifikant niedriger als bei den anderen Gruppen und nahm während des Versuches nochmal ab. Daraus resultierte ein Anstieg der arteriovenösen Differenz (s. Tab. Nr. 12).

c) Glucose

Beim arteriellen Glucosespiegel ergibt sich bereits basal eine im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikante Erhöhung des Glucosespiegels (ca. $50 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ höher), der während des Versuches weiter zunahm, was sowohl signifikant gegen die Vergleichsgruppen als auch gegen den Basalwert war (s. Tab. Nr. 30).

Die venöse Konzentration der Glucose lag ebenfalls basal höher als die Konzentration der anderen Gruppen, stieg aber während des Versuches noch stärker an als die arterielle Konzentration. Daraus resultierte eine Abnahme der arteriovenösen Differenz um 22 % vom Basalwert, im Gegensatz zu der Beobachtung bei den Versuchen mit Bradykinin ohne Indometacin, wo es zu einem Anstieg der arteriovenösen Differenz kam (s. Tab. Nr. 32).

d) Lactat

Die arterielle Lactatkonzentration lag in der Gruppe der mit Indometacin vorbehandelten Versuchspersonen schon niedriger als bei den anderen Gruppen. Während der Bradykinin-Infusion nimmt sie noch weiter ab (s. Tab. Nr. 30). Die venöse Konzentration ist ebenfalls schon basal erniedrigt, fällt zeitweise etwas stärker ab als die arterielle Konzentration, woraus eine leichte Abnahme der arteriovenösen Differenz resultiert. Die Gruppe der mit Indometacin Vorbehandelten fällt insgesamt in der arteriovenösen Differenz stärker ab als die Gruppe Bradykinin (s. Tab. Nr. 24).

II. VERSUCHSGRUPPE: INSULIN, INSULIN MIT INDOMETACIN

1. Insulin-Versuch

a) Durchblutung

Es zeigte sich eine leichte Zunahme der Durchblutung von $2,7 \pm 0,1$ auf $3,0 \pm 0,1$ ml/(100 g x min), die während des Versuches in gleichmäßigen Schritten zunahm (s. Tab. Nr. 7).

b) Sauerstoff

Der arterielle Sauerstoffgehalt blieb während des Versuches konstant. Die venöse Konzentration veränderte sich im Laufe der zweiten Hälfte des Experiments geringfügig nach oben, woraus in der arteriovenösen Differenz eine leichte Abnahme resultierte (s. Tab. Nr. 13).

c) Glucose

Die arterielle Glucosekonzentration zeigte keine wesentliche Veränderung. Die venöse Konzentration nahm während des Versuches kontinuierlich von basal $426,8 \pm 6,0$ auf $319,4 \pm 10,0$ $\mu\text{mol}/100$ ml ab, woraus im Vergleich zum Basalwert eine signifikante arteriovenöse Differenz in allen Meßpunkten resultierte (s. Tab. Nr. 19, 33). Die Glucosekonzentration erreichte zum Ende des Versuches die 5fache Konzentration des Basalwertes. Während die errechnete Sauerstoffaufnahme konstant blieb, stieg die Glucoseaufnahme parallel zum Anstieg der arteriovenösen Differenz an (s. Abb. Nr. 5). Nach Indometacin-Vorbehandlung war die Glucoseaufnahme reduziert.

Glucose-Utilisation
($\mu\text{mol} / 100 \text{ g} \times \text{min}$)

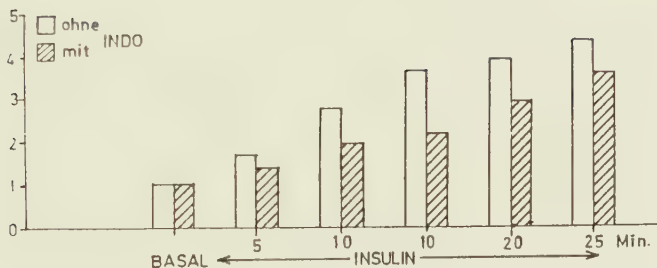


Abb. 5: Utilisation von Glucose unter Infusion von Insulin und Insulin nach Vorbehandlung mit Indometacin.

d) Insulin

Die bei dieser Versuchsreihe mitgemessenen Insulinspiegel stiegen von basal $8,3 \pm 1,1 \mu\text{E/ml}$ rapide an und erreichten nach 10 Minuten bereits $168,4 \pm 19,6 \mu\text{E/ml}$. Danach stieg die Konzentration mäßig weiter an und erreichte nach 30 Minuten mit $188,0 \pm 25,2 \mu\text{E/ml}$ ihren Höhepunkt. Alle drei Messungen zeigten, daß die ermittelten Werte signifikant zum Basalwert waren (s. Abb. Nr. 6).

Konz. Insulin ($\mu\text{E}/\text{ml}$)

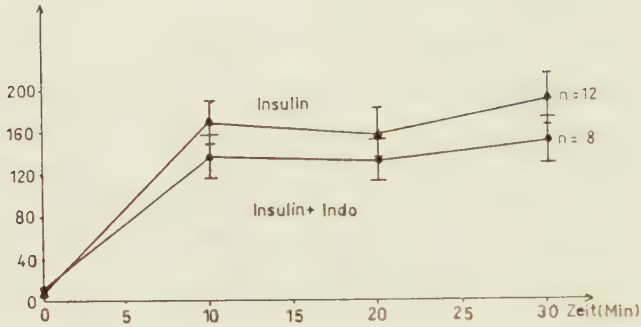


Abb. 6: Tiefvenöse Konzentrationen von Insulin unter Infusion von Insulin und Insulin nach Vorbehandlung mit Indometacin.

e) Lactat

Die arteriellen Konzentrationen änderten sich ausgehend vom Basalwert nicht wesentlich und blieben nahezu konstant. Die venösen Blutproben wiesen einen leichten Anstieg der Konzentration auf, der anfangs größer war und zur Mitte des Versuches noch einmal geringfügig anstieg. In der arteriovenösen Differenz resultierte daraus ein Anstieg (s. Tab. Nr. 25).

2. Versuch Insulin nach Vorbehandlung mit Indometacin

a) Durchblutung

Die Durchblutung nahm während des Versuches nur leicht zu (um 0,1 ml/100 ml) und entsprach damit den Werten der Probanden des Insulin-Versuches. Aus der Literatur ist bisher nur bekannt (87), daß unter Insulin-Infusion die Durchblutungsrate gleichbleibt, vergleichende Untersuchungen über die Durchblutungsrate nach Vorbehandlung mit Indometacin lagen bisher nicht vor. Aus diesem Grunde führten wir bei zwei Probanden Kontrollmessungen mit Hilfe der venösen Okklusionsplethysmographie durch. Tabelle Nr. 27 zeigt, daß auch unter Kontrollmessung mit VOP keine Veränderung feststellbar war.

b) Sauerstoff

Die Sauerstoff-Konzentrationen blieben arteriell konstant; die venöse Konzentration nahm ab der Mitte des Versuches zu, was zu einer Abnahme der arteriovenösen Differenz führte. Diese Tendenz war genau wie beim Insulin-Versuch (s. Tab. Nr. 14).

c) Glucose

In der Gruppe der mit Indometacin vorbehandelten Probanden war arteriell eine signifikant erhöhte Glucosekonzentration von $511,6 \pm 23,2 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ gegenüber bei der Insulingruppe $457,7 \pm 6 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ meßbar. Diese Differenz war signifikant. Während des Versuches blieb die Konzentration konstant und ergab somit gegenüber der Insulin-Gruppe eine signifikante Erhöhung (s. Tab. Nr. 31).

Im Gegensatz dazu zeigte sich im venösen Blut eine Abnahme der Glucosekonzentration, die bei 20 Minuten mit $323,0 \pm 22,5 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ gegenüber $489,8 \pm 14,2 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ am größten war. Daraus resultierte ein stetiger Anstieg der arteriovenösen Differenz, der deutlich gegenüber dem Anstieg der Gruppe der Insulin-Probanden zurückblieb. Dieser Effekt, der schon 10 Minuten nach Versuchsbeginn eine Signifikanz zeigte, erreichte nach 15 Minuten ein Maximum, danach wurde die Differenz wieder kleiner, blieb aber signifikant (s. Tab. Nr. 20 und Abb. Nr. 7).

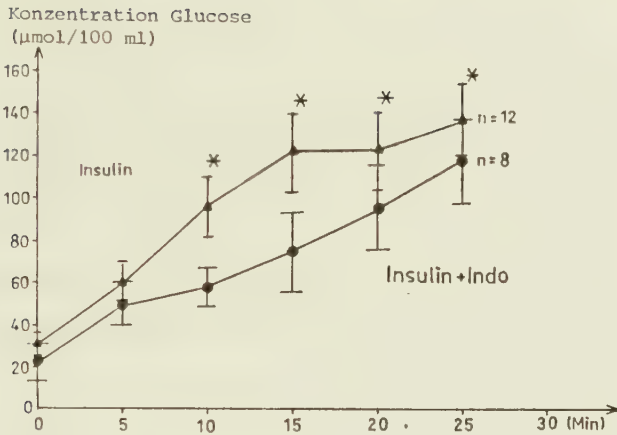


Abb. 7: Arteriovenöse Differenzen von Glucose unter Infusion von Insulin und Insulin nach Vorbehandlung mit Indometacin

* signifikant gegen Insulin und Indometacin

d) Insulin

Der Insulinspiegel stieg nach 10 Minuten stark an und blieb auch in den folgenden Messungen signifikant gegenüber dem Basalwert erhöht. Der Verlauf entsprach dem des Insulin-Versuchs, wobei die Gruppe der mit Indometacin Vorbehandelten gegenüber der Insulingruppe geringfügig reduziert blieb (s. Abb. Nr. 6).

e) Lactat

Die arterielle Konzentration blieb während des Versuchs konstant. Die venöse Lactatproduktion nahm leicht zu, woraus in der arteriovenösen Differenz eine stetige Zunahme zu errechnen war. Diese folgte im wesentlichen der AVD des Insulin-Versuches, wobei die Werte bei der Indometacin-Gruppe geringfügig reduziert blieben (s. Tab. Nr. 26, Abb. Nr. 8).

Konz. Lactat
($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$)

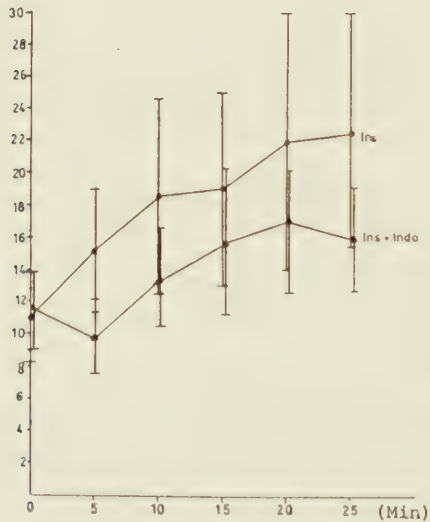


Abb. 8: Arteriovenöse Differenzen von Lactat unter Infusion von Insulin und Insulin nach Vorbehandlung mit Indometacin.

D. DISKUSSION

=====

I. VERSUCHSGRUPPE: PHYSIOLOGISCHE KOCHSALZLÖSUNG, PAPA- VERIN, BRADYKININ UND BRADYKININ MIT INDOMETACIN- VORBEHANDLUNG

Der menschliche Unterarm ist als Standard-Modell zur Erforschung von Einflüssen von Substanzen auf den Stoffwechsel des menschlichen Skelettmuskels in der Literatur anerkannt und gebräuchlich (49). Das Skelettmuskelgewebe ist durch seine Fähigkeit charakterisiert, den Energieumsatz um mehr als das 50fache bei Arbeit steigern zu können (68). Im Mittelpunkt der vorliegenden Untersuchung stand die Frage, inwieweit Bradykinin einen Effekt auf den Stoffwechsel hat. Aus diesem Grunde wurde die intraarterielle Infusion mit Bradykinin gewählt. Weiter sollte untersucht werden, inwieweit ein Stoffwechseleffekt des Bradykinins möglicherweise über die Prostaglandine vermittelt wird; in diesem Fall hätte ein möglicher Bradykinin-Effekt durch Vorbehandlung mit Indometacin vermindert werden müssen. Um sicher zu gehen, daß ein zu beobachtender Effekt nicht lediglich auf Grund einer Durchblutungssteigerung erzielt wurde, wurde zum Vergleich eine Infusion mit Papaverin durchgeführt. Die Infusion mit Kochsalz schließlich wurde gewählt, um den Einfluß der Umwelt auf das System festzustellen, d.h.

einen konstanten Stoffwechsel unter Nullversuchsbedingungen darzustellen (3).

Nach den hier vorliegenden Befunden ist ein Einfluß des Bradykinins auf den Glucosestoffwechsel am ruhenden Muskel nachweisbar. Wie schon dargestellt, kam es unter der Infusion mit Bradykinin zu einem Anstieg der Durchblutung um 100 % (s. Tab. Nr. 5, Abb. Nr. 3) und zu einer Steigerung der Glukoseaufnahme von 190 % (s. Abb.9).

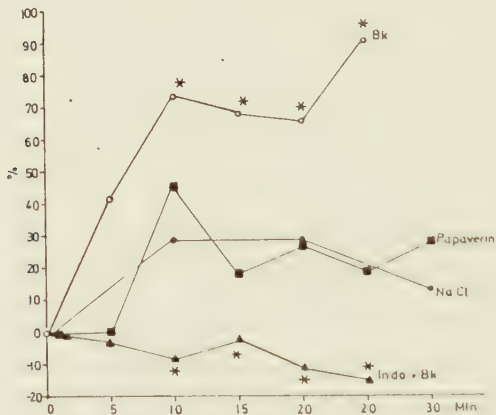


Abb. 9: Glucoseaufnahme unter Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, Papaverin, Bradykinin und Bradykinin nach Vorbehandlung mit Indometacin in prozentualer Abweichung vom Basalwert.

* = signifikant gegen Indometacin und Bradykinin

Dieser Effekt wurde nicht nur durch die Durchblutungssteigerung (31, 32), sondern zusätzlich noch durch eine signifikante Vergrößerung der arteriovenösen Glucose-differenz verursacht (s. Abb. Nr. 1, Tab. Nr. 32).

Die Veränderung der AVD ist abhängig sowohl von der Durchblutung wie vom Stoffwechseleffekt (20). Die Kontrollversuche mit der Papaverin-Infusion belegen, daß der Effekt des Bradykinins auf den Glucosestoffwechsel nicht auf einer bloßen Durchblutungssteigerung beruht: Unter Papaverin-Infusion kam es aufgrund der Durchblutungssteigerung (s. Abb. Nr. 3) zu einer Abnahme der arteriovenösen Glucosedifferenz, was einer unveränderten Glucoseaufnahme entspricht (s. Abb. Nr. 9). Wäre der Glucoseverbrauch unter Bradykinin gleich geblieben, hätte die AVD ebenfalls abnehmen müssen, wie es unter Papaverin der Fall war. Der Anstieg der AVD belegt somit den Stoffwechseleffekt des Bradykinin.

Wenn man eine Perfusionsrate von 20 ml/min für die A. brachialis annimmt (60) und die Abbaurate nicht einrechnet, lag die Bradykinin-Konzentration bei den Versuchen bei ca. 0,5 - 1,0 ng/ml Blut. Rechnet man die Abbaurate mit ein, dann dürfte die Konzentration innerhalb der physiologisch beim Menschen gemessenen Grenzwerte liegen (42, 61, 74, 123).

Ein Stoffwechseleffekt auf den Sauerstoffumsatz war nicht nachweisbar. Die arteriovenöse Sauerstoff-Differenz nahm unter Bradykinin-Infusion fast gleichsinnig wie unter Papaverin-Infusion ab.

Die hier festgestellten Effekte des Bradykinins sind auch im Einklang mit ähnlichen Studien, die an Typ II-Diabetikern gemacht wurden (117). Messungen der arteriellen und tiefvenösen Konzentrationen an Insulin während der Bradykinin-Infusionen zeigten einen konstanten Insulin-Spiegel (110, 111) und schließen damit die Möglichkeit aus, daß Bradykinin die Insulin-Sekretion stimuliert oder gebundenes Insulin in die Kapillaren freisetzt (91).

In der Literatur gab es schon früher Hinweise dafür, daß die Kinine über Prostaglandine wirken (77). Gemäß Untersuchungen, die an Fibroblasten gemacht wurden, stimuliert Bradykinin, nach Bindung an spezifische Rezeptoren der Plasmamembran, die Prostaglandinbiosynthese durch Deacylierung von Phospholipiden aus der Plasmamembran (69) und stellt so der Prostaglandinbiosynthese Arachidonsäure zur Verfügung (7, 12, 102, 108). Die für die Deacylierung notwendigen Acylhydrolasen werden durch eine Erniedrigung des Gewebe-pHs, wie sie bei Muskelarbeit auftritt, aktiviert (71). Weiter wurde beschrieben,

daß Prostaglandine bei funktioneller und reaktiver Hyperämie vermehrt aus dem Muskel freigesetzt werden (52, 13, 1, 64). Weiter ist noch interessant zu vermerken, daß nicht nur die Produkte der Prostaglandinsynthetase, sondern auch die der Lipxygenase insulinähnliche Effekte gezeigt haben und die Insulinwirkung steigern konnten (5). Studien an Hundenieren (77) und am Herzmuskel (80), bei denen unter Indometacin die Wirkung des Bradykinins auf die Durchblutung verringert wurde, deuteten schon früher darauf hin, daß Bradykinin seine Wirkung auf die Durchblutung über Prostaglandine vermittelt.

Weiter ist in der Literatur eine Durchblutungssteigerung am Unterarm nach Infusion mit Prostaglandin E_1 beschrieben (11) sowie eine verzögerte reaktive und funktionelle Hyperämie nach Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese (65).

Diese in der Literatur schon beschriebenen Erkenntnisse führten dazu, zu untersuchen, ob auch der beschriebene Bradykinin-Effekt durch Hemmung der Prostaglandinbildung zu beeinflussen ist. Als Inhibitor der Prostaglandin-Biosynthese diente Indometacin (107). Die verwendete Dosis von 3mal täglich je 100 mg Indometacin für zwei Tage vor dem Versuch sowie einmal 100 mg unmittelbar vor Versuchsbeginn ist in der Literatur als ausreichend beschrieben, um die Ausscheidung der Prostaglandin-Metaboliten in den Urin um 77 - 98 % zu hemmen (45). Es

zeigte sich, wie oben bereits dargestellt, im Vergleich zur Bradykinin-Infusion eine Hemmung der Durchblutung (die annähernd der Durchblutungsrate der Kochsalz-Infusion entsprach, s. Abb. Nr. 3), sowie auch eine signifikante Hemmung der arteriovenösen Glucosedifferenz, wobei sich eine Annäherung an die Werte der Papaverin-Infusion ergibt (s. Abb. Nr. 1). Die Glucoseaufnahme nahm während des Versuches bis zu 14 % ab. Interessant ist die signifikant erniedrigte basale venöse Sauerstoff-Konzentration, die auch während der Infusion von Bradykinin gleichbleibt. Dies ist wohl auf die ausbleibende Durchblutungssteigerung zurückzuführen.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist zu schließen, daß Bradykinin - neben seiner bekannten Wirkung auf die Durchblutung - auch einen Effekt auf den Stoffwechsel des Unterarms besitzt, der sehr wahrscheinlich durch endogen synthetisierte Prostaglandine übertragen wird.

II. VERSUCHSGRUPPE: INSULIN, INSULIN MIT INDOMETACIN- VORBEHANDLUNG

Ausgangspunkt für die Durchführung dieser Versuche war die Entdeckung von Randle (90), daß der "muscle activity factor" die Steigerung der Glucoseaufnahme ebenso wie Insulin durch eine Steigerung des Glucosetransports über

die Zellmembran hervorruft. Weiter ist aus der Literatur bekannt, daß Spuren von Insulin für die Wirkung des "muscle activity factor" absolut notwendig sind (111, 8). Wenn also Kinine den gleichen Transportmechanismus wie Insulin an der Zellmembran benützten (73), dann könnte das eine System bei der Funktion des anderen eine Rolle spielen. Nachdem es, wie oben beschrieben wurde, deutliche Hinweise dafür gibt, daß Prostaglandine als Mediatoren der Kinine wirken, wollten wir prüfen, ob die Freisetzung von Prostaglandinen auch bei der Insulinwirkung eine Rolle spielt (4).

Ziel unserer Experimente war es, zu prüfen, ob sich die insulininduzierte Stimulation der Glucoseaufnahme in den Skelettmuskel durch Hemmung der Prostaglandinsynthese mit Hilfe von Indometacin reduzieren läßt (18). Hierzu wurde wieder das Unterarmmodell benutzt (118).

Wie oben gezeigt, kam es unter Insulin-Infusion sofort zu einer signifikanten Steigerung der Glukoseaufnahme, die das Fünffache des Ausgangswertes betrug. Dieser Effekt ist in der Literatur schon ausführlich beschrieben worden (2, 87).

Untersuchungen von Kilbom und Wennmalm (66) lieferten erste Hinweise dafür, daß eine Hemmung der Prostaglan-

dinbiosynthese Einflüsse auf den Stoffwechsel des Skelettmuskels haben konnte. Unter Vorbehandlung mit Indometacin kam es zu einer deutlich reduzierten Glucoseutilisation bei gleichbleibender Durchblutung (51, 103). Wie Abb. Nr. 6 zeigt, war der Insulinspiegel unter Indometacin-Vorbehandlung vergleichbar dem Insulinspiegel ohne Indometacin-Gabe; eine Insulin-Minderversorgung scheidet also als Erklärung für den Effekt aus. Auch blieben die Sauerstoffaufnahme und die Fettsäurespiegel in beiden Gruppen gleich. Daher dürfte die Reduzierung der Insulin-Aktivität wohl auf die Vorbehandlung mit Indometacin zurückzuführen sein (45). Dies könnte ein Hinweis auf eine mögliche Mitwirkung der Prostaglandine bei der Insulinwirkung am Skelettmuskel sein.

Der beobachtete Effekt würde gut zu der Hemmung des Stoffwechseleffekts von Bradykinin nach Indometacin-Vorbehandlung passen. Weiter finden sich in der Literatur der letzten Jahre Hinweise dafür, daß Kinine einen insulinähnlichen Effekt haben: So wurde bekannt, daß die Protease Trypsin, die auch Kinine aus Kininogen freisetzen kann (94), ebenfalls insulinähnliche Aktivität in vitro und in vivo entwickelt. Untersuchungen von Ottlecz et al. (85) lieferten Hinweise dafür, daß Insulin mög-

licherweise von Bradykinin aktiviert wird. Darüber hinaus rief Bradykinin insulinähnliche Effekte in zellulären Suspensionen hervor: Steigerung der aeroben Glycolyse in neutrophilen Leucocyten (38) sowie Stimulation der Proteinsynthese in Hepatocyten (89) und Thymocyten (115).

Auch über eine insulinähnliche Wirkung der Prostaglandine gibt es zahlreiche Hinweise in der Literatur: Maxwell et al. (75) wiesen einen gesteigerten Glucose- und Fettstoffwechsel des Hundeherzens in vivo nach; ebenso wurde ein Einfluß auf die Glucoseoxidation im isoliert perfundierten Rattenherzen beschrieben (120), sowie auf die Glucoseaufnahme in den Uterusmuskel des Rhesusaffen (6). Im Fettgewebe der Ratte wurden insulinverstärkende Wirkungen nachgewiesen auf den Glucosetransport (83, 119), die Glucoseaufnahme (47, 109), die Glycogen- und Fettsäuresynthese (109), die Glucoseoxidation (14, 19, 119), die Lipolyse (14), sowie auf die RNA-Synthese (47). Schließlich ist ein insulinverstärkender Effekt auf die Fettsäuren- und Glycerinabgabe im menschlichen Fettgewebe beschrieben worden (10, 37). Weiter gibt es Hinweise darauf, daß auch die Produkte der Lipoxygenase einen insulinverstärkenden Effekt haben (5).

Unter Berücksichtigung aller dieser veröffentlichten Ergebnisse scheint der in vorliegender Arbeit beschriebene Hemmeffekt der Insulinwirkung durch Indometacin nicht überraschend. Es ist interessant, daß während des letzten Diabetes Welt-Congresses in London erste Hinweise im National Institute of Health gefunden wurden, die dafür sprechen, daß die Prostaglandinsynthese eine wichtige Rolle im molekularen Wirkungsmechanismus von Insulin spielt. Dies unterstützt die alten Befunde von Blecher (12) und Bereziat u. Mitarbeiter (7), die eine ungesättigte Fettsäure als second messenger von Insulin forderten. Sollte es sich weiter herausstellen, daß das Kallikrein - Kinin - Prostaglandin-System bei der Steuerung der Energieversorgung der Zelle durch Insulin eine wesentliche Rolle spielt, ergäben sich neue Aspekte zur Pathophysiologie beim Diabetes mellitus und bei der postoperativen Glucosetoleranzstörung (44). Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen erscheint es immerhin möglich, daß eine Störung innerhalb des Kallikrein-Kinin-Prostaglandin-Systems eine Glucose-Verwertungsstörung hervorrufen kann. Auf jeden Fall geben die vorliegenden Untersuchungen eine Erklärung für die in der täglichen Praxis bekannte Verschlechterung der Glukoseverwertung unter der Therapie mit hohen Dosen Indometacin.

E. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Ziel der Arbeit war es, zu untersuchen, ob Bradykinin einen Effekt auf den Glucosestoffwechsel hat und ob dieser Effekt über die Freisetzung von Prostaglandinen zustandekommt. Weiter sollte geklärt werden, ob die Freisetzung von Prostaglandinen für die Stoffwechselwirkung des Insulins auf den Skelettmuskel wichtig ist.

Um diese Fragen beantworten zu können, wurden Untersuchungen über den Stoffwechsel des menschlichen Unterarms angestellt. Das Unterarmmodell ist in der Literatur als Standardmodell des Stoffwechsels des ruhenden Muskels anerkannt. Insgesamt 54 stoffwechselgesunde Probanden wurden nach eingehender Aufklärung ausgewählt. Es wurden die Durchblutung sowie die arteriovenösen Differenzen von Sauerstoff, Glucose und Lactat unter Einfluß verschiedener Infusionen gemessen.

Eine Kontrollgruppe (n = 4) erhielt lediglich eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung. Weiter Gruppen erhielten eine Infusion von Papaverin (n = 11), Bradykinin (n = 9) sowie Bradykinin nach oraler Vorbehandlung mit Indometacin (n = 10). Für eine zweite Versuchsreihe erhielten die Probanden eine Infusion mit Insulin (n = 12) sowie Insulin nach oraler Vorbehandlung

mit Indometacin ($n = 8$). Unter der Infusion von Kochsalz blieben Stoffwechsel und Durchblutung unverändert. Unter Papaverin-Infusion war der Blutdurchfluß um 60 % erhöht, unter Bradykinin-Infusion um 100 %. Dieser Bradykinin-Effekt war signifikant kleiner nach Indometacin-Vorbehandlung.

Während der Infusionen änderten sich die arteriellen Spiegel von Sauerstoff und Glucose nicht. Die arteriovenöse Differenz von Sauerstoff und Glucose blieb auch unter NaCl-Infusion konstant. Unter Papaverin- und Bradykinin-Infusion fiel die arteriovenöse Differenz (AVD) von Sauerstoff entsprechend der Steigerung der Durchblutung. Bei der AVD von Glucose ergab sich nur unter Papaverin eine Konzentrationsabnahme. Dagegen war die Verdoppelung des Blutdurchflusses unter Bradykinin von einer Steigerung der Konzentrationsdifferenz der Glucose um 60 % und damit der Aufnahme von Glucose in den Unterarm begleitet. Auch dieser Effekt wurde durch Indometacin-Vorbehandlung signifikant reduziert.

Nach den vorliegenden Daten scheint Bradykinin neben seiner bekannten Wirkung auf die Durchblutung auch einen Effekt auf den Stoffwechsel des Unterarms zu haben, der durch endogen synthetisierte Prostaglandine übertragen wird.

In einer zweiten Versuchsreihe sollte festgestellt werden, inwieweit Prostaglandine bei der Wirkung von Insulin auf den Stoffwechsel des Unterarmes notwendig sind. Dazu wurden zwei weitere Versuchsgruppen gebildet, die beide eine Insulininfusion erhielten, wobei eine Gruppe mit Indometacin vorbehandelt war.

Durchblutungen und Sauerstoffkonzentrationen blieben bei beiden Gruppen im wesentlichen gleich. Die arteriellen Glucosekonzentrationen waren unter Indometacin signifikant erhöht gegenüber den Probanden ohne Indometacin-Gabe. Die AVD von Glucose stieg unter Insulin-Infusion signifikant bis auf das Fünffache des Ausgangswertes an. Nach Indometacin-Vorbehandlung war dieser Effekt signifikant kleiner. Entsprechend kam es bei der Glucose-Aufnahme unter Insulin-Infusion zu einer signifikanten Steigerung, während dieser Effekt nach Indometacin-Vorbehandlung deutlicher geringer war. Die Lactatspiegel beider Gruppen zeigten keine auffälligen Unterschiede. Die Insulinspiegel stiegen in beiden Gruppen gleichsinnig an und ließen keine signifikanten Differenzen erkennen.

Damit dürfte die bekannte Verminderung der Glukosetoleranz unter Indometacinbehandlung auf einer Abschwächung der Insulinwirkung am Muskelgewebe beruhen.

Unter Berücksichtigung der heutigen Weltliteratur könnten die vorliegenden Ergebnisse gleichfalls für die Möglichkeit einer Beteiligung der Prostaglandine am molekularen Wirkungsmechanismus von Insulin sprechen.

F. LITERATURVERZEICHNIS
=====

- 1 Alexander, R.W., Kent, K.M., Pisano, J.J., Keiser, H.R., Cooper, T.: Regulation of postocclusive hyperemia by endogenously synthesized prostaglandins in the dog heart. J. Clin. Invest. 55, 1174-1181 (1975)
- 2 Andres, R., Baltzan, M.A., Cader, G., Zierler, K.L.: Effect of insulin on carbohydrate metabolism and on potassium in the forearm of man. J. Clin. Invest. 41, 108-115 (1962)
- 3 Andres, R., Cader, G., Zierler, K.L.: The quantitatively minor role of carbohydrate in oxidative metabolism by skeletal muscle in intact man in the basal state. Measurement of oxygen and glucose uptake and carbon dioxide and lactate production in the forearm. J. Clin. Invest. 35, 671 (1956)
- 4 Armstrong, D., Stewart, I.W.: Nature (London) 1960 188, 1193-1195
- 5 Bas, D.A., Thomas, M.L., Goetzl, E.I., De Chatelet, L.R., Mc Call, C.E.: BBRC 100, 1-7 (1981)
- 6 Beatty, C.H., Bocek, R.M.: Prostaglandins: their effect on the carbohydrate metabolism of myometrium from rhesus monkeys. Endocrinology 90, 1295-1300 (1972)

- 7 Bereziat, G., Wolf, C., Colard, O., Polonovski, J.:
Phospholipases of plasmic membranes of adipose
tissue. Possible intermediaries for insulin
action. Adv. Exp. Biol. Med. 101, 191-99 (1973)
- 8 Berger, M. Hagg, S. Ruderman, N.B.: Glucose meta-
bolism in perfused skeletal muscle. Interaction
of insulin and exercise on glucose uptake.
Biochem. J. 146, 231-38 (1975)
- 9 Bergmeyer, H.U., Bernt, E., Schmidt, F., Stark, H.:
D-Glucose-Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-
6-Phosphat-Dehydrogenase, in: Methoden der enzy-
matischen Analyse, Band II, 1163. Verlag Chemie,
Weinheim 1970
- 10 Bergström, S., Carlson, L.A.: Inhibitory action of
prostaglandin E_1 on the mobilization of free
fatty acids and glycerol from human adipose
tissue in vitro. Acta Physiol. Scand. 63, 195-
196 (1965)
- 11 Bevegard, S., Orö, L.: Effect of prostaglandin E_1 on
forearm blood flow. Scand. J. Clin. Lab. Invest.
23, 347-51 (1969)
- 12 Blecher, M.: Effects of insulin and phospholipase A
on glucose transport across the plasma membrane
of free adipose cells. Biochim. Biophys. Acta
137, 557-71 (1967)
- 13 Black, I.A., Feinberg, H., Herbaczynska-Cedro, K.,
Vane, J.: Anoxia-induced release of prostaglandins
in rabbit isolated hearts. Circ. Res. 36, 34-42
(1975)

- 14 Böhle, E., Döbert, E., Amon, J., Ditschuneit, H.:
Über Stoffwechselwirkungen von Prostaglandinen.
I. Der Einfluß von PGE_1 auf den Glucose- und
Fettstoffwechsel des epididymalen Fettgewebes
der Ratte. *Diabetologia* 2, 162-68 (1966)
- 15 Bowery, B. Lewis, G.P.: Inhibition of functional
vasodilation and prostaglandin formation in
rabbit adipose tissue by indometacin and aspirin.
Brit. J. Pharmacol. 47, 305-14 (1973)
- 16 Brodie, T., Russel, A.E.: On the determination of
the rate of blood flow through an organ.
J. Physiol. 32, 157 (1905)
- 17 Bürger, M., Kramer, H.: Über die durch Muskularbeit
hervorgerufene Steigerung der Insulinwirkung
auf den Blutzuckergehalt beim normalen und ge-
störten Kohlenhydratstoffwechsel und ihre prak-
tische und theoretische Bedeutung. *Klin. Wochen-
schrift* 7, 745-50 (1928)
- 18 Cavagnini, F., Dilandro, A., Invitti, C., Raggi, U.,
Alessandrini, P., Pinto, M., Girotti, G., Vigo,
P.: *Metabolism* 26, 193-200 (1977)
- 19 Czech, M.P., Fain, J.N.: Antagonism of insulin
action on glucose metabolism in white fat cells
by dexamethasone. *Endocrinology* 91, 518-22 (1972)
- 20 Dietze, G., Wicklmayr, M.: Effekt von Bradykinin
auf die Glucoseaufnahme durch die Muskulatur
beim Menschen. *Klin. Wochenschrift* 55, 357-58
(1977)

- 21 Dietze, G., Wicklmayr, M., Mayer, L.: Evidence for a participation of the kallikrein-kinin system in the regulation of muscle metabolism during hypoxia. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 358, 633-38
- 22 Dietze, G., Wicklmayr, M., Hepp, K.D., Bogner, W., Mehnert, H., Czempel, H., Henftling, H.G.: On gluconeogenesis of human liver. Diabetologia, 12, 555-61 (1976)
- 23 Dietze, G., Wicklmayr, M.: Evidence for a participation of the kallikrein-kinin system in the regulation of muscle metabolism during muscular work. FEBS - Lett. 74, 205-08 (1977)
- 24 Dietze, G., Wicklmayr, M., Böttger, I., Mayer, L.: Inhibition of insulin action on glucose uptake into skeletal muscle by a kallikrein-trypsin-inhibitor. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 359, 1209-15 (1978)
- 25 Dietze, G., Wicklmayr, M.: Evidence for a participation of the kallikrein-kinin-system in the regulation of muscle metabolism during muscular work. FEBS-Lett. 74, 205-08 (1977)
- 26 Erdös, E.G., Wilde, A.F.: Bradykinin, Kallidin and Kallikrein. Handbook Exp. Pharmacol. 25 (1970) Springer-Verlag, Berlin, New York
- 27 Euler, U.S. v.: Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Natursekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmak. 175, 75-85 (1934)

- 28 Euler, U.S. v.: Weitere Untersuchungen über Prostaglandin, die physiologisch aktive Substanz gewisser Genitaldrüsen. Skand. Arch. Physiol. 81, 1182-88 (1939)
- 29 Ferreira, S.H., Vane, J.R.: Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. Nature 216, 868-75 (1967)
- 30 Fick, A.: Physiol. Med. Ges. Würzburg 2, 16-28 (1870)
- 31 Fox, R.H., Goldsmith, R., Kidd, D.J., Lewis, G.P., Bradykinin as a vasodilator in man. J. Physiol. 157, 589-602 (1961)
- 32 Fox, R.H., Hilton, S.M.: Bradykinin formation in human skin as a factor in heat vasodilation. J. Physiol. 142, 219-23 (1958)
- 33 Frey, E.K.: Zur Deutung der reaktiven Hyperämie. Arch. Klin. Chir. 162, 334-40 (1930)
- 34 Frey, E.K., Kraut, H.: Über einen von der Niere ausgeschiedenen, die Herztätigkeit anregenden Stoff. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 157, 32-61 (1926)
- 35 Frey, E.K., Kraut, H., Werle, E.: Über die blutzuckersenkende Wirkung des Kallikreins. Klin. Wochenschrift 11, 1-9 (1932)
- 36 Frey, E.K., Kraut, H., Werle, E.: Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren. F. Enke-Verlag, Stuttgart (1968)

- 37 Glaviano, V., Masters, T.: *Circulat.* 38, suppl. VI, 87-93 (1968)
- 38 Goetzl, E.I., Austen, K.F.: Stimulation of human neutrophil leucocyte aerobic glucose metabolism by purified chemotactic factors. *J. Clin. Invest.* 53, 591-99 (1974)
- 39 Goldblatt, M.W.: A depressor substance in seminal fluid. *J. Soc. Chem. Ind. (London)* 52, 1056 (1933)
- 40 Goldstein, M.S.: Humoral Nature of hypoglycemia in muscular exercise. *Am. J. Physiol.* 200, 67-70 (1961)
- 41 Goldstein, M.S.: Elaboration of a circulating stable hypoglycemic factor in severe exercise. *Fed. Proc.* 25, I. 1.2. (London) 166, 47-52 (1963)
- 42 Goodfriend, T.L., Ball, D.L.: Radioimmunoassay of bradykinin: Chemical modification to use of radioactive iodine. *J. Lab. Clin. Med.* 73, 501-08 (1969)
- 43 Gutmann, J., Kachel, V., Bründl, G.: Vergleichende Messungen mit neuen rheographischen und plethysmographischen Durchblutungsmeßgeräten. *Elektromedizin, Sonderheft* 87, 38 (1969)
- 44 Haberland, G.L.: The role of kininogenases, kinin formation and kininogenase inhibition in post traumatic shock and related conditions. *Klin. Wochenschrift* 56, 325-31 (1978)

- 45 Hamberg, M.: Inhibition of prostaglandin synthesis in man. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 49, 720-726 (1972)
- 46 Hamberg, M., Samuelsson, B.: Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70, 899-903 (1973)
- 47 Hansen, R.J., Roggeveen, A.E., Morin, D., Peavy, D.E.: Comparison of insulin and other agents on glucose uptake and protein synthesis in rat adipose tissue. *Diabetes* 25 (Suppl.), 366 (1976)
- 48 Harper, H.A., Löffler, G., Petrides, P., Weiss, L.: *Lehrbuch der physiologischen Chemie*. Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York, 1975, S. 343
- 49 Havel, R.I.: Lipid as an energy source. In: *Physiology and biochemistry of muscle as a food* (ed. E.J. Briskey) Univ. Wisconsin Press, 1970, pp. 121-45
- 50 Havivi, E., Wertheimer, H.E.: A muscle activity factor increasing sugar uptake by rat diaphragma in vitro. *J. Physiol. (London)* 172, 342-52 (1964)
- 51 Hepp, K.D.: Studies on the mechanism of insulin action. Basic concepts and clinical implications. *Diabetologia*, 13, 177-186 (1977)

- 52 Herbaczynska-Cedro, K., Staszeewska-Barcak, J., Janczewska, H.: The release of prostaglandin-like substances during reactive and functional hyperemia in the hindlimb of the dog. Polish J. Pharmacol. Pharm. 26, 167-70 (1974)
- 53 Herbert, V., Kam-Seng Lam, Gottlieb, C.W., Bleicher, S.: Coated charcoal immunoassay of insulin. J. Endocrinol. 25, 1375-1379 (1965)
- 54 Hilton, S.M.: Plasmakinin and blood flow. Polypeptides which affect smooth muscle and blood vessels. Pergamon Press, London (1960)
- 55 Hilton, S.M., Lewis, G.P.: The relationship between glandular activity, bradykinin formation and functional vasodilation in the submandibular salivary gland. J. Physiol. (London) 134, 471-83 (1956)
- 56 Hinman, J.W.: Prostaglandins. Am. Rev. Biochem. 41, 161 (1972)
- 57 Holzman, G.B., Wagner, H.N., Rabinowitz, M., Zierler, K.L.: Measurement of muscle blood flow in the human forearm with radioactive krypton and xenon. Circulation 30, 27-34 (1964)
- 58 Horton, E.W.: Prostaglandins. Monograph on endocrinology. Vol. 7, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1972)
- 59 Hudlická, O.: Microvascular Res. 1, 133-139 (1973)

- 60 Hudlicka, O.: Muscle blood flow: its relation to muscle metabolism and function. Swets & Zeitlinger B.V., Amsterdam (1973)
- 61 Hulthen, U.L., Borge, T.: Determination of bradykinin in blood by a sensitive radioimmunoassay. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 36, 833-39 (1976)
- 62 Karim, S.M.M.: Prostaglandins: Physiological, pharmacological and pathological aspects. MTP-Press, Clark, Edinburgh (1976)
- 63 Karparkin, S., Hehnreich, E., Cori, R.F.: Regulation of glycolysis in muscle. J. Biol. Chem. 239, 3139 (1964)
- 64 Kilbom, Å., Wennmalm, Å.: Endogenous prostaglandins as local regulators for blood flow in man: effect of indomethacin on reactive and functional hyperemia. J. Physiol. (London) 257, 109-21 (1976)
- 65 Kilbom, Å., Wennmalm, Å.: J. Clin. Pharmacol. 10, 111-16 (1976)
- 66 Kilbom, Å., Wennmalm, Å., Prostaglandins and post-ischemic muscular vasodilation effect of indomethacin on forearm blood flow after ischemia. IRCS (Cardiovascular System) 2, 1077 (1974)
- 67 Kjellmer, I.: The effect of exercise on the vascular bed of skeletal muscle. Acta Physiol. Scand. 62, 18-26 (1964)

- 68 Kramer, K., Obal, F., Quensel, W.: Untersuchungen über den Muskelstoffwechsel des Warmblüters. III. Mitteilung. Die Sauerstoffaufnahme des Muskels während rhythmischer Tätigkeit. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 241, 717-29 (1939)
- 69 Kunze, H., Vogt, W.: Significance of phospholipase A for prostaglandin formation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 123-25 (1971)
- 70 Kuschinsky, G.: Lüllmann, H.: Lehrbuch der Pharmakologie. Thieme-Verlag, Stuttgart. 8. Auflage 1978. S. 295
- 71 Lands, W.E.M., Rome, L.H.: Inhibition of prostaglandin biosynthesis, in: Prostaglandins (ed. S.M.M. Karim) MTP Press, Lancaster, p. 87-101 (1976)
- 72 Lassen, N.A., Tindbjerg, I., Munck, O.: Measurement of blood flow through skeletal muscle by intramuscular injection of $^{131}\text{Xenon}$. Lancet 1, 686-89 (1964)
- 73 Levine, R., Goldstein, M.S.: On the mechanism of action of insulin. Recent Progr. Horm. Res. 11, 343-47 (1955)
- 74 Mashford, M.L., Roberts, M.L.: Determination of blood kinin levels by radioimmunoassay. Biochem. Pharmacol. 21, 2727-31 (1972).
- 75 Maxwell, G.M.: The effect of prostaglandin E_1 upon the general and coronary hemodynamics and metabolism of the intact dog. Brit. J. Pharmac. 31, 162-68 (1967)

- 76 Mc Carthy, D.A., Potter, D.E., Nicolaides, E.D.:
An in vivo estimation of the potencies and half-lives of synthetic bradykinin and kallidin.
J. Pharmacol., exp. Ther. 148, 117-22 (1965)
- 77 Mc Giff, J.C., Terragno, N.A., Mali, K.U., Lonigro, A.J.: Release of a prostaglandin E-like substance from canine kidney by bradykinin. Circ. Res. 31, 36-43 (1972)
- 78 Mc Giff, J.C., Itskovits, H.D., Terragno, A., Wong, P.Y.K.: Modulation and mediation of the action of the renal kallikrein-kinin-system by prostaglandins. Federation Proc. 35, 175-180 (1976)
- 79 Morgan, H.E., Henderson, M.J., Regen, D.M., Park, C.R.: Regulation of glucose uptake in muscle. J. Biol. Chem. 236, 253 (1969)
- 80 Needleman, O., Key, S.L., Denny, S.E., Tsakson, P.C., Marshall, G.R.: Mechanism and modification of bradykinin-induced coronary vasodilation. Proc. Nat. Acad. Sci. 72, 2060-63 (1975)
- 81 Newsholme, E.A.: Regulation of carbohydrate metabolism in muscle: Identification of regulatory enzymes, in: Regulation in metabolism (eds. E.A. Newsholme, C. Start), J. Wiley & Sons, London 1973, p. 103
- 82 Nugteren, D.H., Hazelhof, E.: Isolation and properties of intermediates in prostaglandin biosynthesis. Biochem. Biophys. Acta 326, 448-61 (1973)

- 83 Olefsky, W.: Interaction between insulin receptors and glucose transport: Effect of prostaglandin E_2 . Biochem. Biophys. Res. Comm. 75, 271-76 (1977)
- 84 Owen, O.E., Reichardt jr., G.A.: Human forearm metabolism during progressive starvation. J. Clin. Invest. 50, 1536-45 (1971)
- 85 Owen, T.L., Erhart, I.C., Weidner, W.J., Scott, J.B., Haddy, F.J.: Effects of indomethacin on local blood flow regulation in canine heart and kidney. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 149, 871-76 (1975)
- 86 Pace-Asciak, C., Wolfe, L.S.: A novel prostaglandin derivative formed from arachidonic acid by rat stomach homogenates. Biochemistry 10, 3657-64 (1971)
- 87 Pozefsky, Th., Felig, P., Tobin, J.D., Soeldner, J.S., Cahill, C.F. jr.: Amino acid balance across tissues of the forearm in postabsorptive man. Effects of insulin at two dose levels. J. Clin. Invest. 48, 2273-76 (1969)
- 88 Rabinowitz, D., Zierler, K.L.: Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. J. Clin. Invest. 41, 2173 (1962)
- 89 Rabes, H.M.: Proliferation kinetics of hepatocytes in regenerating rat liver after kallikrein injection. In "Kininogenases" (eds. Haberland, G.L., Rohen, J.W., Suzuki, T.), F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 127-136 (1977)

- 90 Randle, P.J., Smith, G.H.: Regulation of glucose uptake by muscle. *J. Biol. Chem.* 70, 490-508 (1958)
- 91 Rasio, E., Wichelow, M.J., Butterfield, W.J.H., Hicks, B.M.: *Diabetologia* 8, 244 (1972)
- 92 Renkin, E.M.: Effects of blood flow on diffusion kinetics in isolated perfused hind legs of cats. *Am. J. Physiol.* 183, 125 (1955)
- 93 Rigler, R.: Über die Ursache der vermehrten Durchblutung des Muskels während der Arbeit. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 167, 54-56 (1932)
- 94 Rocha E Silva, M., Beraldo, W.T., Rosenfeld, G.: Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Amer. J. Physiol.* 156, 261 (1949)
- 95 Saameli, K., Eskes, T.K.A.B.: Bradykinin and cardiovascular system: estimation of half life. *Amer. J. Physiol.* 203, 261-64 (1962)
- 96 Samuelsson, B. in: *Lipid metabolism* (Wakil, S. ed.) p. 107 New York Academic Press, 1970
- 97 Schmidt-Matthiesen, H.: *Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe*. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1979 (S. 189)
- 98 Schmidt, R.F., Thews, G.: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York (1977)

- 99 Silbernagel, S., Despopoulos, A.: Taschenatlas der Physiologie. Thieme-Verlag, Stuttgart 1979, S. 215
- 100 Smith, E.R., Mc Morrow, J.V. jr., Covino, B.G., Lee, J.B.: Studies on the vasodilator actions of prostaglandin E_1 . In "Prostaglandins" (Symposium of Worcester Foundation for exp. biol., eds. P.W. Ramwell, J.E. Shaw), Interscience, New York, 1968, pp. 259-66
- 101 Snedecor, G.W., Cochran, W.G.: Student t-distribution. In: Statistical methods, 6th ed. Iowa State University Press, Ames. Iowa 1967
- 102 Su-Chen, L.H., Levine, L.: Stimulation of prostaglandin synthesis by bradykinin and thrombin and their mechanisms of action on MC 5-5 fibroblasts. J. Biol. Chem. 251, 5814-16
- 103 Syvälahti, E.K.G.: The effect of indomethacin on serum growth hormone, immunoreactive insulin, and blood glucose levels of young adult males. Int. J. Clin. Pharmacol. 10, 111-116 (1974)
- 104 Terragno, D.A., Crowshaw, K., Terragno, N.A., Mc Giff, J.C.: Prostaglandin synthesis by bovine mesenteric arteries and veins. Circ. Res. 36 (Suppl. I), 76-80 (1975)
- 105 Tønnesen, K.H., Sejrsen, P.: Inert gas diffusion method for measurement of blood flow. Comparison of bolus injection to directly measured blood flow in the isolated gastrocnemius muscle. Circ. Res. 20, 552 (1967)

- 106 Tuvemo, T., Strandberg, K., Hamberg, M., Samuelson, B.: Formation and action of prostaglandin endoperoxides in the isolated human umbilical artery. *Acta Physiol. Scand.* 96, 145-49 (1976)
- 107 Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (London) New Biol.* 231, 232-35 (1971)
- 108 Vargaftig, B.B., Dao Hai, N.: Selective inhibition by mepacrine of the release of "rabbit aorta contracting substance" evoked by the administration of bradykinin. *J. Pharm. Pharmacol.* 24, 159-61 (1972)
- 109 Vaughan, M.: ^{14}C -Glucose uptake, glycogen- and fatty acid synthesis in rat adipose tissues. In *Prostaglandins*, Proc. Nobel Symp. 2nd (eds. Bergström, S., Samuelson, B.) Almquist and Wiksell, Stockholm 1967, p. 139-45
- 110 Vranic, M., Berger, M.: Exercise and diabetes mellitus. *Diabetes*, 28, 147-63 (1979)
- 111 Vranic, M., Wrenshall, G.A.: Exercise, insulin and glucose turnover in dogs. *Endocrinology* 85, 165-71 (1969)
- 112 Wahren, J.: Quantitative aspects of blood flow and oxygen uptake in the human forearm during rhythmic exercise. *Acta Physiolog. Scand.* 67 (Suppl. 269) 1-93 (1966)

- 113 v. Werder, K.: Wachstumshormone und Prolactin-Sekretion des Menschen. Physiologie und Pathophysiologie. Urban & Schwarzenberg München (1975)
- 114 Werle, E., Roden, P.v.: Über das Vorkommen von Kallikrein in den Speicheldrüsen und im Mundspeichel. Biochem. Zeitschrift 286, 213-19 (1936)
- 115 Whitfield, J.F., Mc Manus, J.P., Gillan, D.J.: Cyclic AMP mediation of bradykinin-induced stimulation of mitotic activity and DNA synthesis in thymocytes. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 133, 1270-74 (1970)
- 116 Whitney, R.J.: The measurement of volume changes in human limbs. J. Physiol. 121, 1-27 (1953)
- 117 Wicklmayr, M., Dietze, G., in: Kininogenases 1978 (eds. Haberland, G.L., Rohen, J.W., Suzuki, T.)
- 118 Wicklmayr, M., Dietze, G.: On the mechanism of glucose release from the muscle of juvenile diabetics in acute insulin deficiency. Eur. J. Clin. Invest. 8, 81 (1978)
- 119 Wieser, P.B., Fain, J.N.: Insulin, PGE_1 , phenylisopropyladenosin and nicotinic acid as regulators of fat cell metabolism. Endocrinology 96, 1221-25 (1975)
- 120 Willebrands, A.F., Tasseron, S.J.A.: Effect of hormones on substrate preference in isolated rat heart. Amer. J. Physiol. 215, 1089-95 (1968)

- 121 World Medical Association: Human experimentation code of ethics of the World Medical Association declaration of Helsinki. Brit. Medical Journal 2, 177-80 (1964)

- 122 Yalow, R.S., Berson, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin Invest. 39, 1157-1175 (1960)

- 123 Zacest, R., Mashford, M.L.: Blood bradykinin levels in the human. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 45, 89-94 (1967)

- 124 Zijlstra, W.C.: Reflexionsoxymetrie. In: Oxymetrie (ed. by K. Kramer), pp. 98. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1960)

G. ANHANG: ABBILDUNGEN UND TABELLEN

=====

Tabelle Nr. 1: Klinische Daten der untersuchten Probanden

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	% des Ideal- ^{a)} gewichts	Hb (g%)	Chole- sterin (mg%)	Trigly- ceride (mg%) ^{b)}	Blut- zucker (mg%) ^{b)}
-----	------	------------------	---------------	-----------------	---	------------	---------------------------	--	--

Nr. 1 - 4: Kochsalz-Infusion

1	G.M.	20	178	81	115	15,9	162	202	82
2	K.M.	26	163	55	97	15,4	153	142	76
3	K.J.	27	182	75	102	15,6	210	161	81
4	G.M.	23	172	64	99	16,2	205	121	70

Nr. 5 - 15: Papaverin-Infusion

5	A.G.	24	179	75	105	15,6	178	148	80
6	S.G.	28	163	60	106	16,0	209	148	72
7	V.O.	20	180	68	94	15,1	223	172	83
8	S.R.	24	187	80	102	14,9	186	124	76
9	N.A.	31	185	90	118	15,4	172	132	78
10	C.L.	21	182	78	106	15,5	154	102	70
11	S.U.	24	168	60	98	15,7	213	170	80
12	W.R.	34	164	59	102	15,3	236	162	69
13	P.O.	27	182	62	84	15,9	181	157	72
14	S.U.	24	176	62	91	15,6	172	148	83
15	H.J.	28	186	81	105	15,2	162	139	73

a) nach der Tabelle der Metropolitan Life Insurance Company, 1959

b) Nüchternwerte

Fortsetzung Tabelle Nr. 1: Klinische Daten der untersuchten Probanden

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	% des Ideal- ^{a)} gewichts	Hb (g%)	Chole- sterin (mg%)	Trigly- ceride (mg%) ^{b)}	Blut- zucker (mg%) ^{b)}
-----	------	------------------	---------------	-----------------	---	------------	---------------------------	--	--

Nr. 16 - 24: Bradykinin-Infusion

16	W.A.	20	172	68	105	15,4	200	199	78
17	S.R.	23	177	58	84	15,9	192	123	83
18	N.A.	25	176	78	114	16,2	182	147	85
19	M.F.	23	185	73	95	15,6	193	146	89
20	K.H.	26	182	77	104	15,5	187	152	72
21	N.L.	24	176	68	100	15,5	206	189	70
22	R.U.	23	186	81	89	14,8	216	172	82
23	W.P.	20	188	70	88	15,7	186	138	75
24	C.G.	26	179	79	111	16,2	170	152	84

Nr. 25 - 34: Bradykinin mit Indometacin-Vorbehandlung

25	Z.K.	23	176	67	98	16,0	161	156	70
26	R.F.	21	178	76	109	15,1	206	190	87
27	U.L.	20	179	61	86	15,1	216	188	75
28	S.A.	25	187	78	100	14,9	222	128	82
29	M.R.	25	180	76	106	15,5	180	136	85
30	B.H.	25	170	68	108	15,5	197	142	88
31	G.S.	21	172	68	105	15,4	203	101	75
32	M.P.	22	178	73	104	15,1	241	138	82
33	F.D.	20	176	58	85	15,3	198	168	80
34	W.A.	21	169	58	94	15,9	132	109	77

a) nach der Tabelle der Metropolitan Life Insurance Company, 1959

b) Nüchternwerte

Fortsetzung Tabelle Nr. 1: Klinische Daten der untersuchten Probanden

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	% des Ideal- ^{a)} gewichts	Hb (g%)	Chole- sterin (mg%)	Trigly- ceride (mg%) ^{b)}	Blut- zucker (mg%) ^{b)}
-----	------	------------------	---------------	-----------------	---	------------	---------------------------	--	--

Nr. 35 - 46: Insulin-Infusion

35	N.J.	22	178	68	97	16,0	193	177	73
36	S.H.	28	156	50	85	14,8	197	160	70
37	S.M.	21	184	64	85	15,3	208	151	74
38	W.P.	29	172	65	100	15,3	210	149	81
39	M.R.	25	173	60	91	15,6	212	198	80
40	P.C.	24	187	70	89	14,9	168	123	68
41	P.G.	25	175	65	96	15,5	240	189	70
42	A.K.	21	188	80	101	14,8	172	172	82
43	W.P.	20	181	66	90	15,7	192	138	75
44	P.F.	21	176	65	95	16,2	202	152	84
45	K.H.	21	183	68	91	16,0	212	156	70
46	C.L.	23	176	62	91	15,1	191	190	87

Nr. 47 - 54: Insulin mit Indometacin-Vorbehandlung

47	N.G.	20	187	70	89	15,1	186	188	75
48	K.J.	22	178	71	100	14,8	219	128	82
49	H.R.	19	180	70	97	15,5	236	136	85
50	A.H.	26	182	73	99	15,5	180	142	88
51	W.L.	28	173	70	107	15,4	170	101	75
52	H.P.	22	180	71	99	15,1	203	138	82
53	R.F.	22	185	85	118	15,3	221	168	80
54	W.A.	26	176	70	102	15,9	192	109	77

a) nach der Tabelle der Metropolitan Life Insurance Company, 1959

b) Nüchternwerte

Tabelle Nr. 2: Klinische Daten der untersuchten Versuchsgruppen

Gruppe	1	2	3	4	5	6	Gesamt
n	4	11	9	10	12	8	54
Alter	24,0	25,9	23,3	22,3	23,3	23,1	23,7
(Jahre)	1,6	1,3	0,7	0,7	0,8	1,1	0,4
Größe (cm)	173,8	177,5	180,1	176,5	178,2	180,1	178,0
	4,1	2,6	1,8	1,6	1,9	1,6	0,9
Gewicht (kg)	68,8	70,5	72,4	68,3	65,5	72,5	70,1
	5,8	3,2	2,4	2,4	1,9	1,8	1,1
% des Idealgewichts ^{a)}	103,3	101,0	98,9	99,5	92,6	101,4	98,7
	4,0	2,7	3,5	2,7	1,5	3,0	1,2
Hb (g %)	15,8	15,5	15,6	15,4	15,4	15,3	15,5
	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Cholesterin (mg %)	182,5	189,6	192,4	195,6	199,8	200,9	181,5
	14,6	8,0	4,5	9,9	5,6	8,1	4,2
Triglyceride (mg %) ^{b)}	156,5	145,6	157,6	136,6	162,9	138,8	151,2
	17,2	6,3	8,2	15,7	6,5	10,1	3,6
Blutzucker (mg %) ^{b)}	77,3	76,5	79,7	80,1	76,2	80,5	78,3
	2,8	1,8	2,1	1,8	1,8	1,7	0,8

1. Zeile jeweils Mittelwert ($\bar{x}$); 2. Zeile jeweils $\pm$ SEM

a) nach d. Tabelle d. Metropolitan Life Insurance Company, 1959 b) Nüchternwerte

Tabelle Nr. 3: Durchblutungswerte unter Infusion
von physiologischer Kochsalzlösung

Nr.	Name	0	10	20	30	40
1	GM	2,6	2,7	2,7	2,4	3,0
2	K.M.	3,3	3,4	3,0	2,9	3,0
3	K.J.	3,1	3,0	2,4	2,9	2,7
4	G.M.	2,9	2,8	3,3	3,0	3,6
	$\bar{x}$	3,0	3,0	2,9	2,8	3,1
	SEM	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1

Tabelle Nr. 4: Durchblutungswerte unter Infusion
von Papaverin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25	30
1	A.G.	3,0	3,1	5,2	5,0	5,7	5,6	5,7
2	S.G.	2,4	4,4	4,2	4,2	4,7	4,8	4,7
3	V.O.	2,2	3,2	3,1	3,1	3,5	3,3	3,3
4	S.R.	2,7	6,4	6,2	6,8	7,1	8,7	7,3
5	N.A.	2,8	4,6	4,7	4,6	5,3	5,1	5,1
6	C.L.	3,0	2,6	4,1	5,5	4,2	5,6	3,8
7	S.U.	3,0	3,0	4,9	4,8	4,1	4,8	4,1
8	W.R.	3,2	3,0	3,0	2,9	3,0	3,3	4,2
9	P.O.	3,4	3,2	3,4	3,9	3,8	3,8	3,7
10	S.U.	3,0	2,6	2,7	2,0	2,0	2,4	2,4
	$\bar{x}$	2,9	3,6	4,2	4,3	4,3	4,7	4,4
	SEM	0,1	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6	0,4

Tabelle Nr. 5: Durchblutungswerte unter Infusion
von Bradykinin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25
1	M.F.	3,2	4,9	4,8	6,4	6,0	5,6
2	N.L.	2,8	4,6	4,4	5,8	5,5	5,5
3	K.H.	3,1	4,2	5,0	4,8	6,1	6,1
4	R.U.	3,1	4,1	5,3	5,1	6,6	6,3
5	W.P.	2,9	3,5	4,4	4,3	5,6	5,3
6	C.G.	3,0	3,7	4,6	3,8	5,7	5,5
	$\bar{x}$	3,0	4,2	4,8	5,0	5,9	5,6
	SEM	0,1	0,2	0,1	0,4	0,2	0,2

Tabelle Nr. 6: Durchblutungswerte unter Infusion von
Bradykinin nach Vorbehandlung mit
Indometacin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25
1	Z.K.	2,8	2,6	2,6	2,6	2,5	2,5
2	R.F.	3,1	2,8	2,8	2,8	2,8	2,7
3	U.L.	3,4	3,1	3,0	3,0	3,0	3,0
4	S.A.	3,0	2,8	2,7	2,7	2,7	2,7
5	M.R.	3,5	3,2	3,1	3,1	3,1	3,1
6	B.H.	2,9	2,7	2,5	2,5	2,6	2,5
7	G.S.	2,5	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
8	M.P.	2,7	2,4	2,3	2,3	2,3	2,3
9	F.D.	3,1	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
10	W.A.	3,3	3,2	3,2	3,3	3,2	3,2
	$\bar{x}$	3,0	2,8	2,7	2,7	2,7	2,7
	SEM	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Tabelle Nr. 7: Durchblutungswerte unter Infusion
von Insulin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25	30
1	N.G.	2,8	2,6	2,8	2,7	3,2	3,7	3,7
2	K.J.	3,2	3,7	3,7	4,1	4,2	4,0	3,8
3	H.R.	2,8	3,0	3,1	3,2	3,4	3,4	3,4
4	A.H.	2,7	2,6	2,7	2,8	2,8	2,9	2,9
5	W.L.	2,7	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
6	H.P.	2,7	2,6	2,6	2,6	2,6	2,5	2,5
7	R.F.	2,9	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
8	W.A.	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9	2,9	2,9
9	W.P.	2,7	2,8	2,9	2,9	3,0	3,0	3,1
10	P.F.	2,4	2,6	2,7	2,7	2,8	2,8	2,9
11	K.H.	2,5	2,6	2,6	2,7	2,8	2,8	2,8
12	C.L.	2,6	2,6	2,6	2,8	2,9	3,0	3,0
	$\bar{x}$	2,7	2,8	2,8	2,9	3,0	3,0	3,0
	SEM	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Tabelle Nr. 8: Durchblutungswerte unter Infusion von
Insulin nach Vorbehandlung mit Indometacin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25	30
1	N.J.	2,8	2,8	2,8	2,9	3,0	3,0	3,0
2	S.H.	2,9	2,7	2,8	3,0	3,0	3,0	3,1
3	S.M.	2,6	2,6	2,7	2,6	2,7	2,7	2,7
4	W.P.	3,0	3,2	3,2	3,2	3,3	3,3	3,4
5	M.R.	2,4	2,5	2,5	2,5	2,5	2,6	2,6
6	P.C.	2,7	2,7	2,7	2,8	2,9	2,9	2,9
7	P.G.	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
8	A.K.	2,9	2,9	2,9	3,0	3,0	3,0	3,0
	$\bar{x}$	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9	2,9	2,9
	SEM	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2

Tabelle Nr. 9: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Sauerstoff unter Infusion von Physiologischer Kochsalzlösung

Nr.	Name		0	10	20	30	40
1	G.M.	A	18,3	18,4	18,5	18,3	18,3
		V	12,3	12,4	12,4	12,1	12,0
2	K.M.	A	20,9	21,3	21,6	21,8	21,6
		V	13,1	13,5	13,5	14,7	15,6
3	K.J.	A	18,7	18,6	18,5	18,6	18,4
		V	12,2	12,1	12,0	12,2	12,4
4	G.M.	A	18,9	19,5	19,3	19,6	19,4
		V	11,7	12,4	12,5	11,5	12,0
	$\bar{x}$						
	SEM	A	19,2	19,5	19,5	19,6	19,4
			0,6	0,7	0,7	0,8	0,8
	$\bar{x}$						
	SEM	V	12,3	12,6	12,6	12,6	12,5
			0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Tabelle Nr. 10: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Sauerstoff unter Infusion von Papaverin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25	30
1	A.G. A	20,4	20,4	20,5	20,3	20,3	20,3	20,3
	V	12,6	12,7	16,0	15,6	16,3	16,1	16,2
2	S.G. A	19,1	19,7	19,7	19,6	19,8	19,8	19,8
	V	11,7	15,3	15,0	14,9	15,7	15,6	15,6
3	V.O. A	20,2	20,0	20,0	19,9	20,1	20,1	20,2
	V	11,6	14,0	13,9	13,7	14,7	14,4	14,6
4	S.R. A	19,6	19,3	19,4	19,3	19,4	19,5	19,5
	V	12,5	16,3	16,3	16,5	16,7	17,3	16,9
5	N.A. A	20,1	19,9	19,8	19,8	19,8	20,0	20,0
	V	12,0	15,0	15,0	14,9	15,5	14,6	15,6
6	C.L. A	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4
	V	6,4	4,5	9,6	11,8	9,9	12,0	9,0
7	S.U. A	19,9	19,7	19,5	19,5	19,6	19,5	19,5
	V	13,0	12,9	17,6	15,2	14,6	15,2	14,4
8	W.R. A	16,5	17,3	17,6	18,1	17,5	16,8	14,6
	V	5,5	5,6	5,7	5,8	5,9	6,1	6,3
9	P.O. A	16,7	17,9	17,9	16,5	16,8	17,1	17,7
	V	6,0	6,6	7,1	7,2	7,3	7,5	7,9
10	S.U. A	18,3	18,5	18,9	18,8	19,0	19,0	19,1
	V	12,6	15,9	12,4	10,3	10,5	11,8	11,8
11	H.J. A	18,6	18,7	18,6	18,7	18,7	18,7	18,7
	V	8,1	12,7	7,7	6,4	6,4	7,7	6,4
	$\bar{x}$ A	19,0	19,0	19,1	19,0	19,0	19,0	18,9
	SEM	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5
	$\bar{x}$ V	10,2	11,9	12,4	12,0	12,1	12,6	12,2
	SEM	0,9	1,3	1,3	1,2	1,3	1,2	1,2

Tabelle Nr. 11: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Sauerstoff unter Infusion von Bradykinin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	M.F.	A	19,4	19,4	19,5	19,6	19,4	19,5
		V	11,2	13,7	13,6	15,2	14,7	14,5
2	N.L.	A	19,9	19,9	19,7	19,8	19,7	19,8
		V	10,9	13,8	13,4	15,0	14,6	14,7
3	K.H.	A	20,2	20,0	20,1	20,0	20,1	20,1
		V	10,6	11,9	13,4	13,0	14,6	14,3
4	R.U.	A	20,2	20,1	20,0	20,1	20,2	20,0
		V	10,8	11,9	13,6	13,5	15,1	14,6
5	W.P.	A	19,7	19,6	19,5	19,5	19,5	19,5
		V	11,4	12,7	14,0	13,9	15,2	14,9
6	C.G.	A	19,8	19,6	19,5	19,1	19,6	19,6
		V	11,4	12,7	14,0	12,5	15,3	15,0
	$\bar{x}$	A	19,9	19,8	19,7	19,7	19,8	19,8
	SEM		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	$\bar{x}$	V	11,1	12,8	13,7	13,9	14,9	14,7
	SEM		0,1	0,3	0,1	0,4	0,1	0,1

Tabelle Nr. 12: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Sauerstoff unter Infusion von Bradykinin bei Vorbehandlung mit Indometacin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	Z.K.	A	19,4	19,3	19,3	19,3	19,4	19,4
		V	8,2	7,3	7,0	7,0	6,7	6,8
2	R.F.	A	19,6	19,5	19,4	19,5	19,5	19,4
		V	8,2	7,0	6,7	6,7	6,5	6,4
3	U.L.	A	19,1	19,0	19,1	19,0	19,0	19,0
		V	7,9	6,9	6,5	6,2	6,1	6,2
4	S.A.	A	19,8	19,7	19,7	19,8	19,8	19,8
		V	8,7	7,8	7,5	7,5	7,4	7,4
5	M.R.	A	19,6	19,6	19,6	19,6	19,6	19,5
		V	8,3	7,3	7,0	6,9	6,9	6,9
6	B.H.	A	19,2	19,0	19,1	19,0	19,0	19,1
		V	8,2	7,0	6,4	6,3	6,5	6,5
7	G.S.	A	19,7	19,5	19,6	19,6	19,6	19,6
		V	8,3	7,4	7,5	7,1	7,3	7,3
8	M.P.	A	19,4	19,3	19,3	19,2	19,2	19,6
		V	8,7	7,6	7,3	7,1	7,1	7,1
9	F.D.	A	19,2	19,1	19,0	19,0	19,0	19,0
		V	8,3	7,0	6,8	6,8	6,9	6,9
10	W.A.	A	19,4	19,7	19,6	19,6	19,6	19,5
		V	7,8	7,8	7,9	7,8	7,7	7,7
	$\bar{x}$	A	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4
	SEM		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	$\bar{x}$	V	8,3	7,3	7,1	6,9	6,9	6,9
	SEM		0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1

Tabelle Nr. 13: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Sauerstoff unter Infusion von Insulin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25	30
1	N.G. A	20,0	20,6	20,9	21,2	20,6	20,0	20,0
	V	13,8	13,9	14,6	14,7	15,0	15,3	15,3
2	K.J. A	20,1	20,3	20,5	20,8	21,0	21,3	21,6
	V	14,2	15,1	15,3	16,1	16,4	16,5	16,5
3	H.R. A	20,8	20,8	20,9	20,9	20,9	20,9	20,9
	V	11,1	11,6	12,0	12,5	12,8	13,0	13,0
4	A.H. A	20,5	20,7	20,6	20,5	20,6	20,7	20,7
	V	11,2	11,2	11,4	11,4	11,6	12,0	12,1
5	W.L. A	21,0	20,7	20,8	20,8	21,0	20,9	20,9
	V	11,4	11,2	11,3	11,0	19,9	11,0	11,0
6	H.P. A	20,8	20,9	20,8	20,9	20,9	20,9	20,9
	V	11,1	10,9	10,7	10,7	10,7	10,6	10,6
7	R.F. A	19,3	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4
	V	9,3	9,0	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
8	W.A. A	17,8	17,9	17,9	17,8	17,8	17,9	17,8
	V	8,1	8,2	8,3	8,3	8,4	8,4	8,4
9	W.P. A	20,7	20,8	20,7	20,8	20,8	20,8	20,8
	V	11,8	11,9	12,1	12,3	12,4	12,6	12,7
10	P.F. A	21,6	20,9	20,7	20,6	20,5	20,4	20,1
	V	11,8	11,9	11,9	11,9	12,0	11,9	11,9
11	K.H. A	21,4	21,1	21,0	20,9	20,7	20,5	20,4
	V	11,7	11,8	11,8	11,9	11,9	11,8	11,8
12	C.L. A	23,0	23,2	23,4	23,1	23,3	23,4	23,4
	V	9,8	9,9	10,1	10,9	11,4	11,4	12,0
	$\bar{x}$ A	20,6	20,8	20,6	20,6	20,6	20,6	20,6
	SEM	0,4	0,2	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4
	$\bar{x}$ V	11,3	11,6	11,4	12,7	11,9	12,0	12,1
	SEM	0,5	0,3	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6

Tabelle Nr. 14: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Sauerstoff unter einer Infusion von Insulin nach Vorbehandlung mit Indometacin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25	30
1	N.J. A	19,6	19,0	20,0	20,0	19,8	19,8	19,8
	V	10,5	10,8	10,9	11,2	11,3	11,3	11,3
2	S.H. A	19,6	20,0	19,9	19,8	19,9	20,1	20,0
	V	10,3	10,1	10,3	10,8	10,9	11,0	11,3
3	S.M. A	19,5	19,7	19,7	19,8	19,8	19,8	19,8
	V	10,5	10,6	10,8	10,8	10,9	10,9	10,9
4	W.P. A	20,2	19,9	19,9	19,9	19,9	19,8	19,8
	V	10,9	11,2	11,3	11,3	11,5	11,5	11,6
5	M.R. A	19,4	19,0	19,3	19,6	19,6	19,6	19,6
	V	10,4	10,5	10,5	10,8	10,9	11,3	11,0
6	P.C. A	19,6	19,7	19,6	19,7	19,6	19,6	19,6
	V	10,6	10,5	10,5	10,5	10,4	10,5	10,5
7	P.G. A	19,6	19,0	19,3	19,6	19,6	19,6	19,6
	V	10,5	10,5	10,5	10,8	10,9	11,3	11,0
8	A.I. A	19,8	19,9	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
	V	10,2	10,4	10,5	10,6	10,7	10,7	10,7
	$\bar{x}$ A	19,6	19,5	19,7	19,8	19,8	19,8	19,8
	SEM A	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	$\bar{x}$ V	10,4	10,3	10,6	10,9	11,0	11,1	11,1
	SEM V	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Tabelle Nr. 15: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Glucose unter Infusion von physiologischer Kochsalzlösung

Nr.	Name		0	10	20	30	40
1	G.M.	A	474	485	482	474	488
		V	448	464	460	456	454
2	K.M.	A	450	450	450	460	460
		V	430	420	410	420	430
3	K.J.	A	462	465	463	452	462
		V	422	426	423	425	430
4	G.M.	A	494	510	502	510	504
		V	476	486	483	490	472
	$\bar{x}$	A	470	478	474	474	478
	SEM		9,4	13,0	11,3	12,8	10,8
	$\bar{x}$	V	444	449	444	447	447
	SEM		12,0	15,7	16,8	16,3	10,2

Tabelle Nr. 16: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen
von Glucose unter Infusion von Papaverin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25	30
1	A.G. A	489	473	473	468	473	483	483
	V	461	458	453	453	473	473	478
2	S.G. A	542	555	555	554	553	555	558
	V	519	532	529	530	535	548	552
3	V.O. A	414	414	414	414	412	410	409
	V	379	378	384	384	394	378	378
4	S.R. A	440	443	453	433	433	433	433
	V	411	424	409	404	409	419	399
5	N.A. A	503	493	493	495	490	493	490
	V	429	433	428	433	424	424	419
6	C.L. A	471	470	470	470	470	465	470
	V	438	445	440	440	435	435	440
7	S.U. A	470	470	470	470	480	480	480
	V	451	460	450	460	445	445	445
8	W.R. A	518	510	500	510	500	500	500
	V	464	460	455	460	460	455	455
9	P.O. A	420	420	420	420	420	420	420
	V	409	410	405	405	405	400	395
10	S.U. A	562	563	563	570	565	558	563
	V	506	510	508	528	530	540	508
	$\bar{x}$	483	481	481	480	480	480	481
	SEM ^A	17,4	16,0	15,6	16,7	16,2	16,1	16,5
	$\bar{x}$	447	451	446	449	452	452	447
	SEM ^V	13,7	14,0	14,2	13,4	15,9	17,6	17,1

Tabelle Nr. 17: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen
von Glucose unter Infusion von Bradykinin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	W.E.	A	551	549	545	553	550	549
		V	519	511	508	493	495	498
2	S.R.	A	478	475	481	485	480	480
		V	456	431	429	438	441	380
3	N.A.	A	459	463	457	460	460	458
		V	447	431	419	440	437	418
4	M.F.	A	458	461	462	458	460	461
		V	426	443	448	448	443	444
5	N.L.	A	473	473	473	473	473	473
		V	458	433	453	453	443	443
6	K.H.	A	412	410	412	429	412	
		V	373	397	374	374	379	
7	R.U.	A	571	571	571	571	571	571
		V	515	512	522	522	527	507
8	W.P.	A	504	519	511	511	498	492
		V	498	513	495	498	495	487
9	C.G.	A	465	458	456	458	456	445
		V	437	437	435	448	440	432
	$\bar{x}$	A	475	487	485	489	484	491
	SEM		12,5	16,8	16,4	15,8	16,4	16,0
	$\bar{x}$	V	459	456	454	457	456	451
	SEM		15,5	14,5	15,8	14,4	14,5	15,4

Tabelle Nr. 18: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Glucose unter Infusion von Bradykinin bei Vorbehandlung mit Indometacin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	Z.K.	A	569	567	567	567	571	567
		V	528	532	527	532	542	537
2	R.F.	A	505	512	512	522	512	512
		V	449	443	448	453	453	448
3	U.L.	A	580	640	650	660	619	660
		V	540	584	601	660	619	616
4	S.A.	A	473	477	483	520	518	512
		V	400	399	399	483	473	493
5	M.R.	A	505	581	581	581	591	591
		V	481	581	571	571	591	591
6	B.H.	A	423	420	424	439	443	439
		V	398	402	404	433	429	424
7	G.S.	A	601	611	611	611	601	601
		V	566	561	561	552	542	532
8	M.P.	A	509	512	522	522	512	502
		V	487	494	489	493	512	493
9	F.D.	A	614	621	611	621	611	611
		V	579	581	581	561	581	571
10	W.A.	A	523	642	628	631	628	642
		V	441	601	571	552	591	606
	$\bar{x}$	A	530	558	559	567	561	564
	SEM		15,0	23,8	22,7	21,2	19,3	22,2
	$\bar{x}$	V	487	518	515	529	533	531
	SEM		20,6	24,7	32,9	20,9	20,5	20,9

Tabelle Nr. 19: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Glucose unter Infusion von Insulin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	N.G.	A	464	483	493	496	496	491
		V	415	431	443	423	330	304
2	K.J.	A	439	466	463	468	439	423
		V	402	371	298	269	243	222
3	H.R.	A	455	453	457	449	453	447
		V	382	353	305	247	220	220
4	A.H.	A	440	443	433	453	433	439
		V	414	424	350	286	305	271
5	W.L.	A	473	463	463	443	424	414
		V	449	443	443	404	404	374
6	H.P.	A	472	497	520	514	523	525
		V	450	467	471	477	481	459
7	R.I.	A	455	455	460	453	453	445
		V	435	399	382	360	334	324
8	W.A.	A	427	449	435	443	462	467
		V	416	359	305	276	301	319
9	W.P.	A	453	453	449	453	459	453
		V	440	439	364	296	256	301
10	P.F.	A	446	439	449	447	445	445
		V	423	382	290	278	294	276
11	K.H.	A	507	506	477	449	465	463
		V	455	479	426	384	384	402
12	C.L.	A	460	459	450	455	471	459
		V	442	366	315	359	394	361
	$\bar{x}$	A	457,4	463,8	462,4	460,3	460,3	455,9
	SEM		6,0	6,1	7,1	6,4	7,9	8,5
	$\bar{x}$	V	426,8	404,2	366,0	338,3	337,2	319,4
	SEM		6,0	6,0	9,3	8,1	11,2	10,0

Tabelle Nr. 20: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Glucose unter Infusion von Insulin nach Vorbehandlung mit Indometacin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	N.J.	A	465	471	475	481	477	489
		V	424	451	441	444	389	377
2	S.H.	A	514	532	552	548	558	585
		V	512	512	512	463	449	486
3	S.M.	A	476	461	457	459	449	465
		V	472	382	353	369	272	338
4	W.P.	A	613	601	601	569	579	571
		V	539	532	502	364	344	356
5	M.R.	A	449	526	520	498	540	516
		V	441	497	480	480	471	479
6	P.C.	A	497	501	444	420	376	441
		V	437	443	400	378	338	326
7	P.G.	A	554	552	552	502	473	483
		V	502	453	414	404	374	384
8	A.K.	A	576	570	550	503	480	550
		V	544	544	520	472	423	396
	$\bar{x}$	A	511,6	526,8	518,9	497,5	419,5	512,5
	SEM		23,3	17,0	19,5	16,6	23,3	18,4
	$\bar{x}$	V	489,8	476,8	460,8	421,7	323,0	402,7
	SEM		14,2	16,2	18,1	18,1	22,5	18,2

Tabelle Nr. 21: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen
von Lactat unter Infusion von physiolo-
gischer Kochsalzlösung

Nr.	Name		0	10	20	30	40
1	G.M.	A	27,1	28,4	25,6	23,6	23,4
		V	39,5	35,0	37,7	36,5	36,5
2	K.M.	A	31,4	31,0	33,3	32,4	31,9
		V	35,8	35,4	36,2	36,1	34,8
3	K.J.	A	29,5	29,5	30,7	25,3	24,2
		V	43,3	41,0	46,7	44,3	44,9
4	G.M.	A	42,8	43,3	43,3	39,7	42,4
		V	52,4	56,1	52,5	57,5	57,1
	$\bar{x}$	A	32,7	33,0	33,2	30,2	30,5
	SEM		3,5	3,5	3,7	3,7	4,4
	$\bar{x}$	V	42,8	41,9	43,3	43,6	43,3
	SEM		3,6	4,9	3,8	5,0	5,1

Tabelle Nr. 22: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen
von Lactat unter Infusion von Papaverin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25	30
1	A.G. A	60,6	60,9	63,0	60,6	59,9	61,0	61,4
	V	67,9	68,3	69,3	68,8	69,0	69,1	67,4
2	S.G. A	62,5	56,2	56,8	44,5	51,2	49,6	48,5
	V	68,1	66,8	61,0	61,1	57,4	55,6	54,6
3	V.O. A	68,5	66,4	62,8	65,5	61,6	63,5	64,2
	V	65,1	59,2	57,7	60,0	58,4	59,0	61,0
4	S.R. A	27,8	26,6	27,7	37,9	37,8	39,0	38,5
	V	40,3	38,3	38,6	45,7	44,2	43,6	53,0
5	N.A. A	57,8	57,2	59,8	57,7	56,8	57,7	58,0
	V	65,4	68,1	69,1	68,8	66,5	68,8	71,6
6	C.L. A	37,7	36,5	36,5	36,5	36,5	35,2	36,5
	V	36,6	39,7	40,4	38,3	39,7	39,6	39,3
7	S.U. A	34,7	35,8	39,9	35,0	35,4	33,7	32,0
	V	43,2	47,1	52,0	49,1	50,2	51,4	46,2
8	W.R. A	26,8	26,8	29,3	31,6	34,3	39,3	38,0
	V	49,0	46,9	47,8	49,1	47,5	43,4	43,4
9	P.D. A	25,0	21,6	20,8	18,9	17,9	17,7	19,5
	V	28,2	23,4	22,0	19,7	23,7	23,2	20,0
10	S.U. A	22,2	24,8	24,9	27,3	27,6	29,3	24,9
	V	32,8	29,3	32,5	42,9	41,1	40,1	35,1
11	H.J. A	42,0	39,9	38,7	39,7	40,8	44,8	30,4
	V	43,2	41,6	42,3	40,3	42,9	45,5	36,4
	$\bar{x}$ A	42,3	41,2	41,8	41,4	41,8	42,8	41,1
	SEM	5,1	4,9	4,8	4,4	4,2	4,3	4,5
	$\bar{x}$ V	49,1	48,1	48,4	49,4	49,1	49,0	47,1
	SEM	4,5	4,7	4,5	4,4	3,9	4,1	4,6

Tabelle Nr. 23: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen
von Lactat unter Infusion von Bradykinin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	W.A.	A	48,0	41,1	44,3	53,1	56,0	56,3
		V	73,3	66,3	69,8	70,8	68,0	70,7
2	S.R.	A	81,6	90,8	91,2	90,7	87,1	94,9
		V	102,3	73,1	80,7	72,3	99,6	100,4
3	N.A.	A	63,2	52,3	48,3	56,1	58,7	59,1
		V	75,0	69,0	62,3	52,7	55,9	70,9
4	M.F.	A	37,0	36,8	36,9	36,7	36,7	36,7
		V	48,1	47,3	46,7	47,8	47,1	47,1
5	N.L.	A	64,2	62,1	61,8	59,2	59,5	59,6
		V	71,2	72,4	71,3	72,4	73,9	73,8
6	K.H.	A	31,3	32,6	30,1	30,5	30,1	30,2
		V	40,4	38,0	40,3	40,2	40,3	40,2
7	R.U.	A	105,5	105,5	105,5	105,5	105,5	105,5
		V	117,0	113,9	110,2	106,5	106,3	105,5
8	W.P.	A	38,6	36,7	36,5	36,2	35,8	35,0
		V	41,8	40,7	40,3	39,9	40,3	38,7
9	C.G.	A	26,1	19,4	18,0	18,5	19,0	19,3
		V	27,5	24,0	23,8	22,7	20,5	20,3
	$\bar{x}$	A	55,1	53,0	52,5	54,1	54,3	55,2
	SEM		9,5	9,5	9,6	9,5	9,3	9,7
	$\bar{x}$	V	66,3	60,5	60,6	58,4	61,3	63,1
	SEM		10,0	8,9	8,7	8,3	9,5	9,6

Tabelle Nr. 24: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Lactat unter Infusion von Bradykinin bei Vorbehandlung mit Indometacin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	Z.K.	A	38,2	27,3	23,0	23,7	26,5	25,7
		V	43,9	38,6	39,4	37,0	39,0	36,4
2	R.F.	A	49,4	47,3	48,5	40,9	38,1	38,3
		V	57,2	50,9	57,2	51,7	51,2	50,8
3	U.L.	A	34,9	40,4	41,8	39,1	39,8	40,4
		V	46,7	36,0	37,2	41,1	40,7	43,6
4	S.A.	A	15,7	18,1	18,2	18,4	18,4	15,2
		V	23,0	38,5	25,9	23,1	23,3	25,7
5	M.R.	A	31,0	30,5	25,3	31,7	31,7	31,5
		V	33,0	33,5	28,8	35,7	36,8	38,8
6	B.H.	A	41,4	38,3	38,8	41,4	33,8	37,3
		V	46,9	39,2	41,3	45,3	42,6	40,3
7	G.S.	A	34,8	34,8	31,7	31,2	43,5	30,4
		V	45,1	42,5	40,8	39,6	39,9	41,0
8	M.P.	A	51,2	45,3	45,0	44,6	44,3	38,9
		V	61,9	50,1	46,2	47,1	45,9	47,0
9	F.D.	A	33,5	33,3	32,5	35,5	34,6	34,1
		V	31,2	32,2	31,7	35,5	30,4	30,7
10	W.A.	A	41,0	41,1	41,0	40,2	39,1	39,5
		V	48,8	42,1	41,9	42,3	42,6	44,3
	$\bar{x}$	A	37,1	35,6	34,6	34,7	34,1	33,1
	SEM		3,2	2,8	3,2	2,7	2,3	2,5
	$\bar{x}$	V	43,8	40,4	39,0	39,8	39,2	39,9
	SEM		3,7	2,0	2,9	2,5	2,5	2,4

Tabelle Nr. 25: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen von Lactat unter Infusion von Insulin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	N.G.	A	44,3	46,6	43,5	45,0	46,2	46,3
		V	56,1	59,8	59,9	59,3	59,4	62,0
2	K.J.	A	43,6	45,6	46,7	48,5	42,8	43,5
		V	59,3	58,7	60,2	58,1	61,6	60,7
3	H.R.	A	44,4	44,6	45,3	41,2	40,9	43,6
		V	72,2	69,6	73,3	68,3	68,7	67,5
4	A.H.	A	37,5	29,3	33,0	28,6	28,1	28,6
		V	42,4	42,9	41,3	39,3	37,2	43,1
5	W.L.	A	26,3	44,3	46,5	48,4	30,6	31,0
		V	52,6	67,0	80,8	64,1	68,8	71,2
6	H.P.	A	34,5	33,2	37,3	36,7	39,2	38,0
		V	37,2	35,7	33,5	33,0	36,3	33,5
7	R.F.	A	34,7	33,1	36,5	36,4	39,	39,0
		V	38,4	35,3	38,7	39,3	40,1	40,4
8	W.A.	A	29,4	22,7	21,9	25,8	28,2	23,4
		V	29,2	71,4	99,2	108,4	125,4	117,3
9	W.P.	A	62,8	60,4	60,3	60,1	59,9	58,1
		V	74,1	66,9	69,8	90,3	62,5	93,0
10	P.F.	A	26,0	24,8	25,1	21,8	20,1	24,5
		V	47,3	50,5	45,2	44,8	40,6	47,6
11	K.H.	A	61,0	40,1	48,4	48,5	47,8	43,8
		V	63,7	48,5	53,8	51,2	52,1	49,7
12	C.L.	A	29,4	28,2	30,1	32,4	28,2	26,3
		V	29,7	29,2	34,5	40,3	34,4	33,6
	$\bar{x}$	A	39,1	37,7	39,6	39,5	37,6	37,2
	SEM		3,7	3,2	3,2	3,2	3,2	3,1
	$\bar{x}$	V	50,1	52,9	58,2	58,4	59,7	60,0
	SEM		4,4	3,2	4,5	4,1	4,4	5,1

Tabelle Nr. 26: Arterielle und tiefvenöse Konzentrationen
von Lactat unter Infusion von Insulin
nach Vorbehandlung mit Indometacin

Nr.	Name		0	5	10	15	20	25
1	N.J.	A	31,8	30,3	31,2	27,2	25,9	30,7
		V	45,9	45,3	42,4	63,3	60,2	66,2
2	S.H.	A	49,9	54,2	49,9	52,0	53,8	53,7
		V	53,8	54,6	53,3	52,5	54,9	56,8
3	S.M.	A	48,6	50,3	54,1	65,9	63,3	67,3
		V	56,4	52,4	56,1	63,2	65,1	71,7
4	W.P.	A	42,8	36,2	32,3	35,1	36,7	39,0
		V	46,4	47,8	50,8	50,1	52,5	50,1
5	M.R.	A	47,8	49,2	50,8	50,6	46,9	46,4
		V	66,4	58,9	57,2	72,4	79,7	64,6
6	P.C.	A	31,6	25,2	28,6	28,2	29,6	37,8
		V	53,4	44,6	47,2	45,7	46,3	53,5
7	P.G.	A	27,3	25,3	24,8	21,7	20,8	25,8
		V	33,2	30,4	42,3	32,2	34,0	40,4
8	A.K.	A	27,0	25,9	26,3	26,5	26,0	26,0
		V	44,3	41,3	53,4	54,2	48,4	50,7
	$\bar{x}$	A	38,3	37,1	37,3	38,4	37,9	40,8
	SEM		3,5	4,4	4,3	5,6	5,4	5,1
	$\bar{x}$	V	50,0	46,9	50,8	54,2	54,8	56,7
	SEM		3,5	4,3	3,9	5,6	5,6	5,2

Tabelle Nr. 27: Durchblutungsmessungen ^{a)} mit Venöser
Okklusions-Plethysmographie

Infusion	Name	Infusion ^{c)}					
		0	5	10	15	20	25
Insulin	W.P.	3,5	3,3	3,3	3,5	3,5	3,8
Insulin mit Vor- behandlg. Indometacin	A.K.	1,8	1,8	1,8	2,4	2,5	1,9

a) ml/ (100 g Gewebe x min)

b) Mittelwert aus 4 Bestimmungen im 5-Minuten-Abstand

c) Dosierungen siehe unter Methodik!

Tabelle Nr. 28: Durchblutungsmessung Unterarm a)
Vergleich Venöse Okklusions-Pléthysmographie (VOP) zu Xenon-Messung

Infusion	Initialen	basal ^{b)}	VOP		basal	Xenon	
			10 Min.	20 Min.		20 Min.	20 Min.
Physiologische Kochsalz- lösung	G.M.	2,6	2,7	2,7	8,3	7,1	
	K.M.	3,3	3,4	3,0	12,3	11,0	
	K.J.	3,1	3,0	2,4	10,3	9,9	
	G.M.	2,9	2,8	3,3	9,7	9,7	
	$\bar{x} \pm$ SEM	$3,0 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1$	$10,2 \pm 0,9$	$9,4 \pm 0,8$	
Papaverin	S.R.	2,7	6,2	7,1	9,6	26,2	
	A.G.	3,0	5,2	5,7	13,5	24,3	
	V.O.	2,9	3,1	3,5	11,6	16,2	
	$\bar{x} \pm$ SEM	$2,9 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,9e)$	$5,4 \pm 1,0^{d,e)}$	$11,6 \pm 0,9$	$22,3 \pm 3,1^{d,e)}$	
	W.A.	2,9	4,4	5,6	13,7	34,8	
Bradykinin	N.L.	2,8	4,4	5,5	14,5	29,0	
	R.U.	3,1	5,3	6,6	4,7	7,2	
	K.H.	3,1	5,0	6,1	9,7	12,2	
	$\bar{x} \pm$ SEM	$3,0 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,2^{d,e)}$	$6,0 \pm 0,3^{d,e)}$	$10,6 \pm 2,2$	$20,8 \pm 6,5^{d)}$	
	Z.K.	2,8	2,6	2,5			
Bradykinin mit Vorbe- handlung Indometacin	B.H.	2,9	2,5	2,6			
	S.A.	3,0	2,7	2,7			
	F.D.	3,1	2,8	2,8			
	U.L.	3,4	3,0	3,0			
	$\bar{x} \pm$ SEM	$3,0 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$			

a) ml/(100 g Gewebe x min)
b) Mittelwert aus 4 Bestimmungen in 5-Minuten-Abständen
c) Dosierungen siehe unter Methodik
d) Signifikant zu Kochsalz
e) Signifikant zu Bradykinin

Tabelle Nr. 29: Durchblutungswerte im Vergleich a, b)

Infusion c)	basal	Infusion ^{c)}			
		5	10	15	20
Physiolog. Kochsalz	$3,0 \pm 0,1$		$3,0 \pm 0,1$		
Papaverin	$2,9 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,4$ d,e)	$4,3 \pm 0,4$ d,e)	$4,3 \pm 0,5$ d,e)
Bradykinin	$2,0 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,1$ d,e)	$5,0 \pm 0,4$ d,e)	$5,9 \pm 0,2$ d,e)
Bradykinin mit Vorb.	$3,0 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$ d,e,f)	$2,7 \pm 0,1$ d,e,f)	$2,7 \pm 0,1$ d,e,f)
Indometacin					

a) ml/ (100 g Gewebe x min)

b) Mittelwert + SEM

c) Dosierungen siehe unter Methodik!

d) Signifikant zum Basalwert

e) Signifikant zu Kochsalz

f) Signifikant zu Bradykinin

Tabelle Nr. 30: Arterielle Konzentrationen von Sauerstoff, Glucose und Lactat

Sauerstoffc)	basal a)		Infusion b)			
	5		10	15	20	25
ph. Kochs.	19,2	+ 0,6	19,5	+ 0,7	19,5	+ 0,7
Papaverin	19,0	- 0,4	19,1	- 0,3	19,0	- 0,4
Bradykinin	19,9	+ 0,1	19,8	+ 0,1	19,8	+ 0,1
Br.+Indom.	19,4	+ 0,1	19,4	+ 0,1	19,4	+ 0,1
Glucose d)						
physiol.	470		478-		474	
Kochsalzl.	+ 9,4		+ 13,0		+ 11,3	
Papaverin	483	481	481	481	480	480
	+ 17,4	+ 16,0	+ 15,6	+ 16,7	+ 16,2	+ 16,1
Bradykinin	475	487	485	489	484	491
	+ 12,5	+ 16,8	+ 16,4	+ 15,8	+ 16,4	+ 16,0
Bradykinin	530	558	559	567	561	564
+ Indomet.	+ 15,0e)	+ 23,8e)	+ 22,7e)	+ 21,2e)	+ 19,3e)	+ 22,2e)
Lactat f)						
physiolog.	32,7		33,0		30,2	
Kochsalzl.	+ 3,5		+ 3,5		+ 3,7	
Papaverin	42,3	41,2	41,8	41,4	41,8	42,8
	+ 5,1	+ 4,9	+ 4,8	+ 4,4	+ 4,2	+ 4,3
Bradykinin	55,1	53,0	52,5	54,1	54,3	55,2
	+ 9,5	+ 9,5	+ 9,6	+ 9,5	+ 9,3	+ 9,7
Bradykinin	37,1	35,6	34,6	34,7	34,1	33,1
+ Indomet.	+ 3,2	+ 2,8	+ 3,2	+ 2,7	+ 2,3	+ 2,5

a) Mittelwert + SEM aus 4 Abnahmen pro Versuchsperson gemittelt

b) Dosierung siehe unter Methodik

c) Mittelwert + SEM in ml/100 ml

d) Mittelwert + SEM in $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ e) Signifikant ($p < 0,05$) zu Bradykininf) Mittelwert + SEM in $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$

Tabelle Nr. 31: Arterielle Glucose-Werte der Versuche Insulin sowie Insulin mit Indometacin-Vorbehandlung

	Infusion b)			
	basal a)	5	10	15
Insulin ^{c)}				
	457,4	463,8	462,4	460,3
	<u>+ 6,0</u>	<u>+ 6,1</u>	<u>+ 7,1</u>	<u>+ 6,4</u>
				<u>+ 8,5</u>
Insulin	511,6	526,8	518,9	497,5
+ Indometacin	<u>+23,3^{d)}</u>	<u>+17,0^{d)}</u>	<u>+ 19,5^{d)}</u>	<u>+16,6^{d)}</u>
				<u>+23,3</u>
				<u>+18,4^{d)}</u>
				512,5
				455,9

a) Mittelwert $\pm$ SEM aus 4 Abnahmen je Proband gemittelt

b) Dosierung siehe unter Methodik

c) Mittelwert $\pm$ SEM in $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$

d) Signifikant ($p < 0,05$) gegen Insulin

Tabelle Nr. 32: Arteriovenöse Konzentrationsdifferenzen von Sauerstoff, Glucose und Lactat

	basal a)	5	10	Infusion b)	5	20	25
<u>Sauerstoff c)</u>							
phys. Kochs.	6,9 $\pm$ 0,4		6,9 $\pm$ 0,4			6,9 $\pm$ 0,4	6,4 $\pm$ 0,9 ^{d)}
Papaverin	8,8 $\pm$ 0,6	7,1 $\pm$ 1,1 ^{d)}	6,7 $\pm$ 1,0 ^{d)}	7,0 $\pm$ 1,0 ^{d)}		6,9 $\pm$ 1,0	
Bradykinin	8,8 $\pm$ 0,2	7,0 $\pm$ 0,4 ^{d)}	6,1 $\pm$ 0,2 ^{d)}	5,8 $\pm$ 0,4 ^{d)}		4,9 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,2 ^{d)}
Br.+Indom.	11,2 $\pm$ 0,1 ^{e,f)}	12,1 $\pm$ 0,1 ^{def)}	12,3 $\pm$ 0,1 ^{def)}	12,4 $\pm$ 0,1 ^{def)}		12,4 $\pm$ 0,2 ^{def)}	12,5 $\pm$ 0,1 ^{def)}
<u>Glucose g)</u>							
phys. Kochs.	23,5 $\pm$ 2,8		28,5 $\pm$ 4,0			30,3 $\pm$ 5,7	28,2 $\pm$ 5,9
Papaverin	36,0 $\pm$ 6,1 ^{d)}	30,0 $\pm$ 6,0	35,1 $\pm$ 5,2	32,2 $\pm$ 4,9 ^{d)}		31,5 $\pm$ 4,3 ^{d)}	40,1 $\pm$ 1,1
Bradykinin	25,0 $\pm$ 5,1	30,4 $\pm$ 5,6	31,9 $\pm$ 4,8	31,8 $\pm$ 6,9		30,0 $\pm$ 6,9	35,9 $\pm$ 6,9
Br.+Indom.	43,0 $\pm$ 6,5	40,7 $\pm$ 6,9	44,2 $\pm$ 6,9	38,4 $\pm$ 8,6		38,8 $\pm$ 6,3 ^{d)}	
<u>Lactat h)</u>							
phys. Kochs.	10,1 $\pm$ 2,1		8,8 $\pm$ 2,0			10,1 $\pm$ 2,8	6,2 $\pm$ 1,7 ^{e)}
Papaverin	6,8 $\pm$ 2,1	6,9 $\pm$ 2,2	6,6 $\pm$ 1,9 ^{e)}	7,1 $\pm$ 2,1 ^{e)}		7,3 $\pm$ 1,6	8,0 $\pm$ 1,8 ^{de)}
Bradykinin	11,2 $\pm$ 2,6	7,5 $\pm$ 3,9	8,1 $\pm$ 3,2 ^{e)}	4,3 $\pm$ 3,6 ^{e)}		7,1 $\pm$ 2,1 ^{e)}	6,7 $\pm$ 1,5 ^{e)}
Br.+Indom.	6,7 $\pm$ 1,3	4,7 $\pm$ 2,2 ^{e)}	4,5 $\pm$ 1,9 ^{e)}	5,2 $\pm$ 1,3 ^{e)}		5,2 $\pm$ 1,7 ^{e)}	

- a) Mittelwert + SEM aus 4 Abnahmen je Proband ermittelt
b) Dosierung siehe unter Methodik
c) Mittelwert + SEM in ml/100 ml
d) Signifikant (p < 0,05) gegen Basalwert
e) Signifikant gegen Kochsalz
f) Signifikant gegen Bradykinin
g) Mittelwert + SEM in μ mol/100 ml
h) Mittelwert + SEM in μ mol/100 ml

Tabelle Nr. 33: Arteriovenöse Konzentrationsdifferenzen von Sauerstoff, Glucose und Lactat der Versuche Insulin sowie Insulin mit Indometacin-Vorbehandlung

	Infusion b)				
	basal ^{a)}	5	10	15	20 25
<u>Sauerstoff c)</u>					
Insulin	9,3 ± 0,6	9,2 ± 0,6	9,2 ± 0,5	7,9 ± 0,8	8,7 ± 0,6 ^{d)} 8,6 ± 0,6 ^{d)}
Insulin +	9,2	9,1	9,1	8,9	8,7
Indometacin	± 0,1	± 0,2	± 0,1	± 0,1	± 0,1 ^{d)} ± 0,1 ^{d)}
<u>Glucose f)</u>					
Insulin	30,6 ± 5,4	59,6 ± 9,3 ^{d)}	96,4 ± 14,4 ^{d)}	122,0 ± 17,7 ^{d)}	136,5 ± 17,2 ^{d)}
Insulin	21,8	50,0	58,1	75,8	119,8
+ Indom.	± 13,9	± 10,8 ^{d)}	± 9,0 ^{d)}	± 21,3 ^{d,e)}	± 18,0 ^{d,e)}
<u>Lactat g)</u>					
Insulin	11,1 ± 2,8	15,2 ± 3,9	18,6 ± 6,1	18,9 ± 6,0	22,1 ± 7,5
Insulin	11,6	9,8	13,5	15,8	16,9
+ Indom.	± 2,5	± 2,4	± 2,9	± 4,6	± 4,2 ± 3,3

a) Mittelwert + SEM aus 4 Abnahmen je Proband ermittelt
b) Dosierung siehe unter Methodik
c) Mittelwert + SEM in ml/100 ml
d) Signifikant (p < 0,05) gegen Basalwert
e) Signifikant gegen Insulin
f) Mittelwert + SEM in µmol/100 ml
g) Mittelwert + SEM in µmol/100 ml

D A N K

Herrn Proessor Dr. H. Mehnert danke ich sehr herzlich für die Annahme der Arbeit und die Übernahme des Koreferates.

Herrn Professor Dr. G. Dietze gilt mein besonderer Dank für die freundliche Überlassung des Themas und seine bereitwillig gewährte Hilfe bei der Abfassung der Arbeit.

Weiter danke ich Herrn Privatdozent Dr. M. Wicklmayr, Herrn Dr. C. Rett und Frau E. Maerker für ihre stete Hilfsbereitschaft und ihre Ratschläge.

L E B E N S L A U F

Am 27. Mai 1951 wurde ich, Johann-Hermann Heiner Wagner, als drittes Kind des damaligen Reeders Dr. iur. Josef Wagner und dessen Ehefrau Ursula Wagner-Schulte, geborene Schulte, in Emden/Ostfriesland geboren.

Ab 1958 besuchte ich die Volksschule in Emden, ebenfalls dort von 1961 bis zum Abitur 1970 das Gymnasium für Jungen.

Nach meinen Umzug nach München begann ich 1970 eine Banklehre, die ich 1972 mit der Kaufmannsgehilfenprüfung abschloß. Im Wintersemester 1972 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München an der Juristischen Fakultät; das Studium der Rechte schloß ich 1976 mit Bestehen der Ersten Juristischen Staatsprüfung ab. Im Sommersemester 1976 begann ich an der gleichen Universität das Studium der Medizin. Die Dritte Medizinische Staatsprüfung bestand ich im Oktober 1982.

Seit August 1983 bin ich als Assistenzarzt in der Anästhesie-Abteilung des Kreiskrankenhauses in Ebersberg tätig.

